



*colloquium-journal*

**ISSN 2520-6990**

***Międzynarodowe czasopismo naukowe***

**Medical sciences**

**№5(270) 2026**

**Część 2**



*colloquium-journal*

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Colloquium-journal №5 (270), 2026

Część 2

(Warszawa, Polska)

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak**  
**Ewa Kowalczyk**

Rada naukowa

- **Dorota Dobija** - profesor i rachunkowości i zarządzania na uniwersytecie Koźmińskiego
- **Jemielniak Dariusz** - profesor dyrektor centrum naukowo-badawczego w zakresie organizacji i miejsc pracy, kierownik katedry zarządzania Międzynarodowego w Ku.
- **Mateusz Jabłoński** - politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki.
- **Henryka Danuta Stryczewska** – profesor, dziekan wydziału elektrotechniki i informatyki Politechniki Lubelskiej.
- **Bulakh Iryna Valerievna** - profesor nadzwyczajny w katedrze projektowania środowiska architektonicznego, Kijowski narodowy Uniwersytet budownictwa i architektury.
- **Leontiev Rudolf Georgievich** - doktor nauk ekonomicznych, profesor wyższej komisji atestacyjnej, główny naukowiec federalnego centrum badawczego chabarowska, dalekowschodni oddział rosyjskiej akademii nauk
- **Serebrennikova Anna Valerievna** - doktor prawa, profesor wydziału prawa karnego i kryminologii uniwersytetu Moskiewskiego M.V. Lomonosova, Rosja
- **Skopa Vitaliy Aleksandrovich** - doktor nauk historycznych, kierownik katedry filozofii i kulturoznawstwa
- **Pogrebnaya Yana Vsevolodovna** - doktor filologii, profesor nadzwyczajny, stawropolski państwowy Instytut pedagogiczny
- **Fanil Timeryanowicz Kuzbekov** - kandydat nauk historycznych, doktor nauk filologicznych. profesor, wydział Dziennikarstwa, Bashgosuniversitet
- **Aliyev Zakir Hussein oglu** - doctor of agricultural sciences, associate professor, professor of RAE academician RAPVHN and MAEP
- **Kanivets Alexander Vasilievich** - kandydat nauk technicznych, profesor nadzwyczajny Wydział Agroiżynierii i Transportu Drogowego, Państwowy Uniwersytet Rolniczy w Połtawie
- **Yavorska-Vitkovska Monika** - doktor edukacji, szkoła Kuyavsky-Pomorsk w bidgoszczu, dziekan nauk o filozofii i biologii; doktor edukacji, profesor
- **Chernyak Lev Pavlovich** - doktor nauk technicznych, profesor, katedra technologii chemicznej materiałów kompozytowych narodowy uniwersytet techniczny ukraiны „Politechnika w Kijowie”
- **Vorona-Slivinskaya Lyubov Grigoryevna** - doktor nauk ekonomicznych, profesor, St. Petersburg University of Management Technologia i ekonomia
- **Voskresenskaya Elena Vladimirovna** doktor prawa, kierownik Katedry Prawa Cywilnego i Ochrony Własności Intelektualnej w dziedzinie techniki, Politechnika im. Piotra Wielkiego w Sankt Petersburgu
- **Tengiz Magradze** - doktor filozofii w dziedzinie energetyki i elektrotechniki, Georgian Technical University, Tbilisi, Gruzja
- **Usta-Azizova Dilnoza Ahrarovna** - kandydat nauk pedagogicznych, profesor nadzwyczajny, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan
- **Oktay Salamov** - doktor filozofii w dziedzinie fizyki, honorowy doktor-profesor Międzynarodowej Akademii Ekoenergii, docent Wydziału Ekologii Azerbejdżańskiego Uniwersytetu Architektury i Budownictwa
- **Karakulov Fedor Andreevich** – researcher of the Department of Hydraulic Engineering and Hydraulics, federal state budgetary scientific institution "all-Russian research Institute of hydraulic Engineering and Melioration named after A. N. Kostyakov", Russia.
- **Askaryants Wiera Pietrowna** - Adiunkt w Katedrze Farmakologii, Fizjologia. Taszkencki Pediatryczny Instytut Medyczny. miasto Taszkent

    SlideShare



INDEX  
INTERNATIONAL



COPERNICUS

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ  
БИБЛИОТЕКА  
LIBRARY.RU

«Colloquium-journal»

Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa

Annopol 4, 03-236

E-mail: [info@colloquium-journal.org](mailto:info@colloquium-journal.org)

<http://www.colloquium-journal.org/>

# CONTENTS

## MEDICAL SCIENCES

|  |    |
|--|----|
| <b>Іванова Л.А., Костинян А.І., Бакрев М.В., Фетіла Б.Ф., Гурай М.М.,</b><br>СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ.....                                       | 5  |
| <b>Ivanova L.A., Kostynian A.I., Bakrev M.V., Fetila B.F., Hurai M.M.,</b><br>MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN.....                                | 5  |
| <i>Abstract</i> .....  | 5  |
| <b>Ражабов А.Х., Уринбаева Н.М.</b><br>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЁННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ФАСЦИАЛЬНОЙ И ХРЯЩЕВОЙ<br>ТИМПАНОПЛАСТИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ .....                             | 8  |
| <b>Rajabov A.Kh., Urinbaeva N.M.</b><br>COMPARATIVE ANALYSIS OF LONG-TERM OUTCOMES OF FASCIAL AND CARTILAGE TYMPANOPLASTY IN<br>CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA.....                                | 8  |
| <b>Honcharuk L., Matymish Ya., Aronets A., Holonko I., Okovetska R.</b><br>HELICOBACTER PYLORI AS A KEY FACTOR IN THE PROGRESSION OF CHRONIC GASTRITIS TO GASTRIC CANCER<br>(LITERATURE REVIEW)..... | 13 |
| <b>Melenko S.R., Moskaliuk V.D., Hubchuk I.R., Pindak M.-A.O.</b><br>EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MEASLES IN UKRAINE .....   | 16 |
| <b>Myronyk O.V., Gumenyuk V.A.</b><br>SHIGELLOSIS INCIDENCE TRENDS IN UKRAINE IN 2021-2024 .....   | 18 |
| <b>Шарифзода Х.С., Азонов Д.А., Холназар Б.М., Азонов И.Д.</b><br>ГЕПАТОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА ЛАВРИОЛА И ЛАВАНДОЛА НА ФОНЕ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА У БЕЛЫХ<br>КРЫС .....                                   | 20 |
| <b>Sharifzoda Kh.S., Azonov Dzh.A., Kholnazar B.M., Azonov I. Dzh.</b><br>HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF LAVRIOL AND LAVANDOL AGAINST TOXIC HEPATITIS IN WHITE RATS .....                            | 20 |
| <b>Мандрик О.Є., Тотар Т.В., Дмитраш С.Ю.</b><br>СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ АУТОІМУННОГО АТРОФІЧНОГО ГАСТРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....   | 25 |
| <b>Mandryk O.E., Totar T.V., Dmytrash S.Yu.</b><br>A MODERN VIEW ON THE DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE ATROPHIC GASTRITIS (LITERATURE REVIEW) .....   | 25 |
| <b>Закшевська А.В., Соколенко М.О.</b><br>ВАКЦИНАЛЬНА НЕРІШУЧІСТЬ НАСЕЛЕННЯ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ .....  | 28 |
| <b>Zakshevska A.V., Sokolenko M.O.</b><br>VACCINE HESITANCY OF THE POPULATION: EPIDEMIOLOGICAL CONSEQUENCES .....  | 28 |
| <b>Іванова Л.А., Мазур Д.Д., Демник Г.М., Шарінська А.О.</b><br>МЕНІНГОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОФІЛАКТИКУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ .....  | 31 |
| <b>Ivanova L., Mazur D., Sharinska A., Demnyk H.</b><br>MENINGOCOCCAL INFECTION: MODERN VIEWS ON PREVENTION IN PEDIATRIC PRACTICE .....  | 31 |
| <b>Мироник О.В., Новіцька Ю.В.</b><br>СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РІВНЯ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА КІР В УКРАЇНІ ЗА 2022-2024 РОКИ.....   | 34 |
| <b>Myronyk O.V., Novitska Y.V.</b><br>STATISTICAL ANALYSIS OF CANCER INCIDENCE LEVEL IN UKRAINE FOR THE YEARS 2022-2024 .....  | 34 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Буздуган І.О., Мідянко Т.В.</b><br>ДИФЕРЕНЦІЙНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПРОФІЛІ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ: ПОТОЧНІ ДАСТЕЖЕННЯ ТА<br>МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ .....   | 37 |
| <b>Buzdugan I.O., Midyanko T.V.</b><br>DIFFERENTIAL PHARMACOLOGICAL PROFILES OF PROTON PUMP INHIBITORS: CURRENT EVIDENCE AND<br>FUTURE PERSPECTIVES.....   | 37 |
| <b>Буздуган І.О., Мідянко Т.В.</b><br>ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ ТА ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА ШЛУНКА: ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОГО ВПЛИВУ ...  | 40 |
| <b>Buzdugan I.O., Midyanko T.V.</b><br>PROTON PUMP INHIBITORS AND PEPTIC ULCER: ASSESSMENT OF THERAPEUTIC IMPACT .....   | 40 |
| Discussion.....  | 41 |
| <b>Shahova O.O., Nakonechna A.O., Baletska S.V.</b><br>CURRENT PRINCIPLES OF BRONCHIOLITIS TREATMENT (LITERATURE REVIEW).....  | 43 |
| <b>Honcharuk L., Nykyforets S., Chumak R., Beiresh L.</b><br>SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATO: CURRENT CONCEPTS ON PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT.....   | 45 |
| <b>Опаєць М.Ф., Давиденко О.М.</b><br>ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ В І С: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СКРИНІНГУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ У ГРУПАХ<br>РИЗИКУ .....   | 50 |
| <b>Opaets M.F., Davydenko O.M.</b><br>VIRAL HEPATITIS B AND C: MODERN APPROACHES TO SCREENING, TREATMENT AND PREVENTION IN HIGH-RISK<br>GROUPS.....  | 50 |
| <b>Осовська З.О., Давиденко О.М.</b><br>«КРАСНУХА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ: ВПЛИВ НА ПЛІД, УСКЛАДНЕННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА».....   | 54 |
| <b>Osovska Z.O., Davydenko O.M.</b><br>"RUBLES DURING PREGNANCY: IMPACT ON THE FEUTE, COMPLICATIONS AND PROPHYLAXIS" .....   | 54 |
| <b>Myronyk O.V., Ostrovska O.B.</b><br>ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF INCIDENCE OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AND INFLUENZA<br>DURING THE EPIDEMIC SEASONS 2021/2022 TO 2024/2025 IN CHERNIVTSI REGION.....                                       | 57 |
| <b>Педурару С.Г., Давиденко О.М.</b><br>МОНІТОРИНГ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІРУСУ ГРИПУ ДО ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ (ОГЛЯД<br>ЛІТЕРАТУРИ).....  | 59 |
| <b>Peduraru S.H., Davydenko O.M.</b><br>MONITORING OF INFLUENZA VIRUS RESISTANCE TO ANTIVIRAL DRUGS IN UKRAINE (LITERATURE REVIEW) .....   | 59 |
| <b>Honcharuk L., Polianchuk A., Kuprievska O., Pavlov O.</b><br>RELEVANCE OF ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME (LITERATURE REVIEW) .....  | 63 |
| <b>Еремін Е.С., Федоров В.Ю., Перевезенцев М.Е., Назаренко Н.А.,<br/>Громова Л.Е., Суханов А.Е.</b><br>АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ PSEUDOMONAS AERUGINOSA В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: СРАВНЕНИЕ<br>НОЗОКОМИАЛЬНЫХ И ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ .....            | 67 |
| <b>Eremin E.S., Fedorov V.Yu., Perevezentsev M.E., Natalia A.Na., Lyudmila E.G., Sukhanov A.E.</b><br>ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN THE ARKHANGELSK REGION: A COMPARISON OF<br>NOSOCOMIAL AND COMMUNITY-ACQUIRED INFECTIONS ..... | 67 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Shahova O. O., Tanasesku D. D., Trofimova Y. O.</b><br>WISKOTT–OLDRIICH SYNDROME IN CHILDREN: GENETIC MECHANISMS AND CLINICAL SPECTRUM OF<br>MANIFESTATIONS (LITERATURE REVIEW) ..... | 79 |
| <b>Honcharuk L.M., Tkachenko A.O., Herman I.I., Paziuk N.M., Bodnar U.U.,</b><br>DYSBIOSIS AS A TRIGGER FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME: EVIDENCE FROM RECENT STUDIES .....                 | 81 |
| <b>Амонов Ш.Э., Назиров Ф.Н.</b><br>ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОДНОЭТАПНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ЗВУКОПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ<br>ПРИ ТИМПАНОСКЛЕРОЗЕ.....   | 85 |
| <b>Amonov Sh.E., Nazirov F.N.</b><br>FUNCTIONAL EFFICIENCY OF ONE-STAGE RECONSTRUCTION OF THE CONDUCTIVE HEARING SYSTEM IN<br>TYMPANOSCLEROSIS.....                                      | 85 |

## MEDICAL SCIENCES

**Іванова Л.А.,**

*д.мед.н., професор кафедри педіатрії  
та дитячих інфекційних хвороб,*

*Буковинський державний медичний університет*

**Костинян А.І., Бакрев М.В.,**

**Фетіла Б.Ф., Гурай М.М.,**

*Студенти 6 курсу, спеціальність 222 «Медицина»*

*Буковинський державний медичний університет*

*м. Чернівці, Україна*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876061>

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

**Ivanova L.A.,**

*Doctor of Medical Sciences, Professor of Pediatrics  
and Pediatric Infectious Diseases Department,*

*Bukovinian State Medical University*

**Kostynian A.I., Bakrev M.V.,**

**Fetila B.F., Hurai M.M.,**

*6th year students, speciality 222 "Medicine"*

*Bukovinian State Medical University*

*Chernivtsi, Ukraine*

### MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN

#### **Анотація.**

У статті представлено всебічний аналіз актуальної проблеми дитячої інфектології - цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ), зумовленої герпесвірусом людини 5-го типу. Висвітлено патогенетичні особливості вірусу, зокрема його здатність до життєвої персистенції в мієлоїдних клітинах-попередниках CD34+ та високий тератогенний потенціал. Врахування клінічного поліморфізму та застосування правильної тактики діагностики є запорукою успішного лікування та прогнозу для життя дитини. Вдосконалення медикаментозної терапії та поява специфічної профілактики дає шанс для трансформації ЦМВІ у категорію керованих інфекцій.

#### **Abstract.**

The article provides a comprehensive analysis of a pressing issue in pediatric infectious diseases—cytomegalovirus infection (CMVI), induced by human herpesvirus type 5. It elucidates the pathogenetic features of the virus, particularly its capacity for lifelong persistence in CD34+ myeloid progenitor cells and its significant teratogenic potential. Accounting for clinical polymorphism and implementing precise diagnostic strategies are pivotal for achieving successful treatment outcomes and ensuring a favorable long-term prognosis for the child. Advancements in pharmacological therapy and the development of specific prophylaxis offer a promising prospect for transforming CMVI into a category of controlled infections.

**Ключові слова:** цитомегаловірусна інфекція, вроджена ЦМВІ, летермовір, нейросенсорна приглухуватість, інтегрований підхід, імуноскопрометовані діти.

**Key words:** cytomegalovirus infection, congenital CMVI, letermovir, neurosensory deafness, integrated approach, immunocompromised children.

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ), збудником якої є герпесвірус людини 5-го типу, залишається однією з найбільш клінічно значущих проблем сучасної медицини, через її здатність до життєвої персистенції, схильністю до реактивації в умовах імуносупресії та вираженням тератогенним потенціалом. Гетерогенність клінічних проявів — від безсимптомного носійства до фатальних органних уражень — вимагає від лікаря чіткого розуміння різниці між вродженим та набутим харак-

тером захворювання. Нині цитомегаловірус визнаний одним з провідних інфекційних чинників виникнення вроджених вад розвитку та негенетичної нейросенсорної приглухуватості [1, 2]. Епідеміологічні дані свідчать, що поширеність вродженої ЦМВ-інфекції становить 7 випадків на 1000 новонароджених у всьому світі, причому частота варіює залежно від соціально-економічного статусу регіону та рівня серопозитивності серед жінок репродуктивного віку [3,4].

Особливість даної патології полягає в її патогенетичні механізми, які характеризуються складною взаємодією між вірусом та імунною системою людини. Після первинного інфікування вірус ініціює латентність у мієлоїдних клітинах-попередниках CD34+, внаслідок чого досить важко досягти повної ерадикації. Вроджена цитомегаловірусна інфекція виникає внаслідок транспланцетарної передачі вірусу від матері до плода. Важливо розуміти, що як первинне інфікування матері під час вагітності, так і реактивація або зараження новим штамом, можуть призвести до вертикальної передачі, але треба звернути увагу, що ризик транспланцетарного переходу є значно вищим при первинному зараженні. Клінічний спектр маніфестної вродженої ЦМВІ включає гепатоспленомегалію, петехіальну висипку, хоріоретиніт та тромбоцитопенію, що потребує диференційної діагностики з іншими інфекціями TORCH-комплексу [2,4]. Критичним фактором для даного захворювання є термін гестації, на якому відбулося зараження: інфікування у першому триместрі асоціюється з найбільш важкими вадами центральної нервової системи (ЦНС), такі як мікроцефалія, вентрикуломегалія, що розвивається на фоні некротичного енцефаліту та, в деяких випадках навіть реєструється утворення церебральних кальцифікатів, які суттєво погіршують роботу ЦНС та знижують якість життя пацієнтів. Інфікування вірусом у II та III триместрах характеризується порушенням роботи ретикулярної системи у вигляді гепатоспленомегалії, холестази, що виникають внаслідок інтенсивного розмноження вірусу в гепатоцитах. Також для цих пацієнтів характерна жовтяниця, що супроводжується гіпербілірубінемією здебільшого за рахунок прямої фракції. Яскравою особливістю вродженої ЦМВІ є специфічна петехіальна висипка по типу "blueberry muffin rash" [2, 6]. Органи чуття також зазнають дегенеративно-деструктивні зміни, зумовлюючи розвиток катаракти, хоріоретиніту, ураження кохлеарного апарату та вестибулярні розлади [9]. Виділяють також асимптоматичну вроджену цитомегаловірусну інфекцію, яка характеризується відсутністю видимих симптомів при народженні. Ця форма ЦМВІ спостерігається у близько 80-90% новонароджених, але в майбутньому дана патологія дає про себе знати у вигляді розвитку нейросенсорної приглухуватості, порушення рівноваги та когнітивних порушень [1,9]. Це підкреслює підступність інфекції та необхідність раннього виявлення навіть за відсутності скарг.

Набута цитомегаловірусна інфекція виникає інтранатально або через грудне молоко, контактним та трансфузійним шляхом. Згідно літературних джерел найбільш частий шлях передачі є інфікування дитини при грудному вигодовуванні. Клінічно зазвичай проявляється через 4-6 тижнів після народження у вигляді частих апное, хвилиподібних коливань температури, брадикардії, потім також розвивається гепатоспленомегалія та приєднуються виражені гематологічні порушення, зокрема тяжка тромбоцитопенія та нейтропенія.

Клінічна картина у цієї групи пацієнтів часто характеризується затяжним перебігом інтерстиціальних пневмоній, розвитком лімфаденопатій різної локалізації та ознаками тонзиліту. Іноді спостерігається ураження травної системи по типу хвороби Крона [11].

Сучасний діагностичний підхід ЦМВІ базується на поєднанні молекулярно-генетичних та серологічних методів. Для верифікації вродженої форми «золотим стандартом» залишається виявлення ДНК ЦМВ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у сечі або слині новонародженого, проведеного не пізніше 21-ї доби після народження. Досліджуються специфічні ділянки вірусного геному UL33, UL83 та глікопротеїни ЦМВ. Пізніше виявлення вірусу унеможливає диференціацію вродженої та постнатальної інфекції (наприклад, через грудне молоко), що має вирішальне значення для подальшого прогнозу [5,6]. У діагностиці вагітних та жінок, які готуються до вагітності, критичну роль відіграє визначення авідності IgG до цитомегаловірусу: низька авідність свідчить про нещодавнє первинне інфікування (менше 3-4 місяців), що є вирішальним при оцінці ризику для плода або планування сім'ї [2].

Діагностика ЦМВІ у дітей старшого віку базується на серологічному обстеженні, зокрема виявлення IgM та IgG. Поява IgM та низькоавідних IgG свідчить про гостру первинну інфекцію, а високоавідні IgG вказують на паст-інфекцію. Також застосовують молекулярні методи діагностики у вигляді полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Цей метод є критично важливим для імунокомпрометованих пацієнтів, а саме для контролю реактивації та ефективності терапії [10].

Вибір найбільш оптимальної лікувальної тактики ЦМВІ у дітей залишається одним із найбільш дискусійних у дитячій інфектології. Основними препаратами для лікування маніфестної вродженої інфекції є ганцикловір та валганцикловір. Згідно з результатами багатоцентрових клінічних досліджень (Marsico & Kimberlin, 2023), пролонгований до 6 місяців курс валганцикловіру демонструє кращі результати у збереженні слуху та покращенні нейророзвиткових показників порівняно з більш короткими курсами [2, 7]. Проте їх застосування досить обмежене через виражену токсичність, насамперед пригнічення кісткового мозку, що проявляється нейтропенією та потребує регулярного моніторингу загального аналізу крові. Це спонукає пошук більш безпечних альтернатив, які б також мали високу противірусну активність, але без суттєвого впливу на гемопоєз [4].

Справжнім фармакологічним проривом стало розробка нового препарату для лікування ЦМВІ летермовіру — інноваційного інгібітора вірусного комплексу термінази. На відміну від класичних засобів, що впливають на ДНК-полімеразу, летермовір діє саме на етапі пакування вірусної ДНК, що забезпечує його високу селективність та відсутність перехресної резистентності. Переконаливим свідченням безпеки та ефективності летермовіру стали результати фази 2b дослідження (Groll

et al., 2025), у якому брали участь діти від народження до 18 років, що проходили трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. Було доведено, що застосування летермовіру у вигляді профілактичного засобу суттєво знижує частоту реактивації ЦМВ та необхідність у токсичної «превентивної» терапії ганцикловіром. Ці дані відкривають нову еру клінічного ведення імуноскомпрометованих дітей, дозволяючи мінімізувати медикаментозне навантаження на дитячий організм у критичний період реабілітації [8,9].

Крім фармакотерапії, надзвичайно важливим аспектом у боротьбі з цитомегаловірусною інфекцією є розробка стратегій первинної профілактики. Оскільки вакцина проти ЦМВ наразі перебуває на стадії клінічних випробувань, основний акцент зміщується на неспецифічну профілактику, яка базується на підвищенні обізнаності родин щодо шляхів передачі вірусу, дбайливому ставленні до особистої гігієни та регулярному моніторингу стану здоров'я. Паралельно з цим, нині у світовій практиці активно обговорюється модель «таргетного скринінгу» — обстеження на ЦМВ лише тих новонароджених, які не пройшли первинний аудіологічний тест [6, 10]. Це дозволяє виявити значну частину випадків вродженої ЦМВІ при раціональному використанні ресурсів системи охорони здоров'я.

**Висновок.** Цитомегаловірусна інфекція залишається однією з актуальною проблемою дитячої інфектології. Через здатність до позитивної персистенції та клінічного поліморфізму контроль цієї патології нині можливий лише завдяки інтегрованому підходу, який поєднує ранню молекулярну діагностику, використання сучасних малотоксичних противірусних засобів, дотримання неспецифічної профілактики та активне впровадження скринінгових програм. Водночас подальше удосконалення методів пренатальної діагностики та завершення розробки ефективної вакцини дозволить остаточно перевести ЦМВІ до розряду керованих інфекцій і мінімізувати наслідки даної патології, такі як вроджені вади нервової системи, вестибулярні розлади, негенетична нейросенсорна приглухуватість та інші.

#### Список використаної літератури:

1. Smyrli A, Raveendran V, Walter S, Pagarkar W, Field N, Kadambari S, Lyall H, Bailey H. What are the neurodevelopmental outcomes of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection at birth? A systematic literature review. *Rev Med Virol.* 2024 Jul;34(4):e2555. doi: 10.1002/rmv.2555. PMID: 39031854; PMCID: PMC11262424.

2. Sartori P, Egloff C, Hcini N, Vauloup Fellous C, Périllaud-Dubois C, Picone O, Pomar L. Primary, Secondary, and Tertiary Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Viruses.* 2023 Mar 23;15(4):819. doi: 10.3390/v15040819. PMID: 37112800; PMCID: PMC10146889.

3. Редько І.І. Сучасні аспекти діагностики, лікування, профілактики природженої цитомегаловірусної інфекції та катamnестичного спостереження за дітьми // *Медицина невідкладних станів.* - Том 19 №3, 2023. - с.100

4. Khalil A, Heath PT, Jones CE, Soe A, Ville YG; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Screening, Diagnosis and Treatment: Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG.* 2025 Jan;132(2):e42-e52. doi: 10.1111/1471-0528.17966. Epub 2024 Oct 21. PMID: 39434207.

5. Lee SM, Mitchell R, Knight JA, Mazzulli T, Relton C, Khodayari Moez E, Hung RJ. Early-childhood cytomegalovirus infection and children's neurocognitive development. *Int J Epidemiol.* 2021 May 17;50(2):538-549. doi: 10.1093/ije/dyaa232. PMID: 33306803.

6. Jones CE, Bailey H, Bamford A, Calvert A, Dorey RB, Drysdale SB, Khalil A, Heath PT, Lyall H, Ralph KMI, Sapuan S, Vandrevale T, Walter S, Whittaker E, Wood S; UK Congenital CMV Infection Collaboration (UKCCIC). Managing challenges in congenital CMV: current thinking. *Arch Dis Child.* 2023 Aug;108(8):601-607. doi: 10.1136/archdischild-2022-323809. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36442957.

7. Forli F, Capobianco S, Berrettini S, Bruschini L, Lorenzoni F, Fiori S, Lazzarini F. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in children early identified by extended hearing-targeted screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2024 Sep;184:112070. doi: 10.1016/j.ijporl.2024.112070. Epub 2024 Aug 13. PMID: 39191004.

8. Moseley P, Klenerman P, Kadambari S. Indirect effects of cytomegalovirus infection: Implications for vaccine development. *Rev Med Virol.* 2023 Jan;33(1):e2405. doi: 10.1002/rmv.2405. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36378563; PMCID: PMC10078107.

9. Groll, A. H., Danziger-Isakov, L., et al. (2025). Cytomegalovirus prophylaxis with letermovir in pediatric (birth to < 18 years of age) hematopoietic cell transplant recipients: pharmacokinetics, efficacy, and safety results of a Phase 2b study // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – Vol. 69(10). – p. 420-425.

10. Chebib E, Maudoux A, Benoit C, Bernard S, Belarbi N, Parodi M, Picone O, Van Den Abbeele T, Wiener Vacher SR, Teissier N. Predictors of cochleovestibular dysfunction in children with congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Pediatr.* 2022 Aug;181(8):2909-2918. doi: 10.1007/s00431-022-04495-8. Epub 2022 May 13. PMID: 35551461.

11. Wang, X., Lu, Y., Chen, F., Ruan, L., Gu, L., Wang, T., & Chen, Z. Clinical characteristics of pediatric patients hospitalized with community-acquired pneumonia and cytomegalovirus DNA detected in bronchoalveolar lavage fluid // *Frontiers in Pediatrics.* – Vol. 12, 2024.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЁННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ФАСЦИАЛЬНОЙ И ХРЯЩЕВОЙ ТИМПАНОПЛАСТИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ

Rajabov A.Kh., Urinbaeva N.M.  
Tashkent State Medical University

### COMPARATIVE ANALYSIS OF LONG-TERM OUTCOMES OF FASCIAL AND CARTILAGE TYMPANOPLASTY IN CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

#### **Аннотация.**

Проведён сравнительный анализ результатов фасциальной и хрящевой тимпаноластики у детей с Хронический гнойный средний отит. Установлено, что фасциальный трансплантат обеспечивает более выраженное улучшение слуховой функции при благоприятных анатомо-функциональных условиях, тогда как хрящевая пластика характеризуется большей механической устойчивостью при риске ретракционных изменений. Обоснована необходимость дифференцированного выбора трансплантационного материала.

#### **Abstract.**

A comparative analysis of fascia and cartilage tympanoplasty outcomes in children with Chronic suppurative otitis media was performed. Fascia grafts provided superior hearing improvement under favorable anatomical and functional conditions, whereas cartilage grafts demonstrated greater mechanical stability in cases with a high risk of retraction. A differentiated approach to graft selection is justified.

**Ключевые слова:** хронический гнойный средний отит, тимпаноластика, фасциальный трансплантат, хрящевая пластика, аудиологические результаты.

**Keywords:** chronic suppurative otitis media, tympanoplasty, fascia graft, cartilage graft, audiological outcomes.

**Актуальность.** Хронический гнойный средний отит (ХГСО) является одной из наиболее распространённых хронических воспалительных патологий уха в клинической практике и остаётся важной проблемой современной отоларингологии [7]. Согласно эпидемиологическим данным, распространённость ХГСО среди детей составляет 4-6 %, у взрослых - 2-3 %, что подтверждают крупные исследования World Health Organization (WHO, 2021 и Hou et al., 2022). Такие показатели свидетельствуют о значительной нозологической нагрузке и социально-экономическом бремени болезни в разных возрастных группах [1, 4, 6, 9].

Многочисленные авторы отмечают, что частота встречаемости ХГСО остаётся стабильной или даже увеличивается в ряде популяций, несмотря на прогресс в антибиотикотерапии и вакцинации. Так, по данным Smith & Johnson (2019), ежегодный рост зарегистрированных случаев хронических форм отита достигает 5-7 %, что обусловлено не только клиническими, но и социально-эпидемиологическими детерминантами - неблагоприятные социально-экономические условия, загрязнение окружающей среды, низкий уровень приверженности к своевременной медицинской помощи [3, 8, 10, 12].

Кроме того, ХГСО сопровождается высоким риском развития осложнений - стойкое снижение слуха встречается у до 30 % пациентов с длительным течением (Zhang et al., 2020), что усугубляет качество жизни и увеличивает нагрузку на систему

здравоохранения [2, 5, 11]. Совокупность этих факторов подтверждает, что актуальность исследования эпидемиологических характеристик и частоты встречаемости ХГСО в конкретных популяциях остаётся высокой, поскольку такие данные необходимы для оптимизации профилактических стратегий, ранней диагностики и разработки целевых протоколов лечения.

**Цель исследования.** Целью настоящего исследования является сравнительная оценка отдалённых клинико-анатомических и функциональных результатов фасциальной и хрящевой тимпаноластики у детей с хроническим гнойным средним отитом, включающая анализ эффективности приживления трансплантата, динамики слуховой функции по данным тональной пороговой аудиометрии, а также частоты послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания в отдалённом периоде наблюдения.

**Материалы и методы исследования.** Настоящее исследование выполнено на клинических базах Ташкентской государственной медицинской университете и Harry Life Medical Centre. В исследование включены 79 пациентов с различными формами хронического гнойного среднего отита, перенесших хирургическое лечение в период с 2022 по 2025 годы.

С целью сравнительной оценки эффективности различных методов тимпаноластики пациенты были распределены на две сопоставимые группы:

**Основная группа (n=40)** - пациентам выполнялась тимпаноластика с использованием метода

реконструкции барабанной перепонки с применением аутофасции височной мышцы. **Группа сравнения (n=39)** - хирургическое вмешательство проводилось с использованием хряща ушной раковины с надхрящницей (перихондрием) для восстановления целостности барабанной перепонки.

Распределение пациентов по группам осуществлялось с учётом клинической формы заболевания, размеров перфорации барабанной перепонки и степени нарушения слуховой функции.

Всем пациентам до операции и в послеоперационном периоде проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование, включающее: отоскопию и микроскопию уха, тональную пороговую аудиометрию, импедансометрию, при необходимости - компьютерную томографию височных костей.

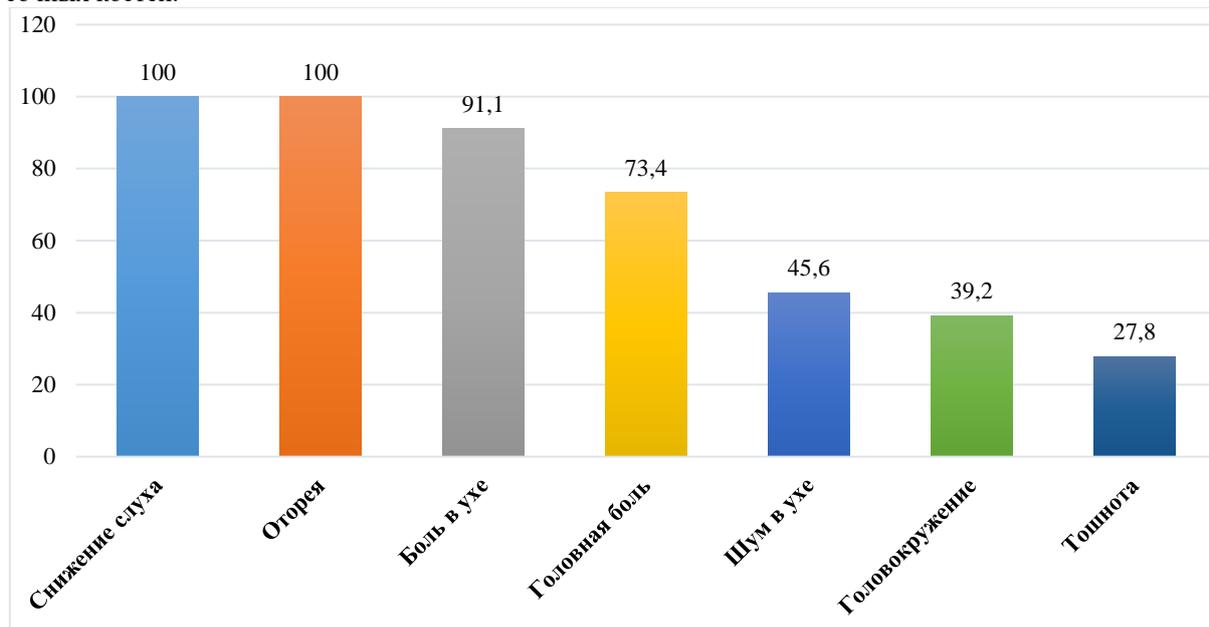


Рис. 1. Основные жалобы у детей, страдающих хроническим гнойным средним отитом.

Болевой синдром в виде оталгии регистрировался у 72 пациентов ( $91,1 \pm 3,2\%$ ), что свидетельствует о сохраняющейся активности воспалительного процесса, особенно в периоды обострения заболевания. Головная боль отмечалась у 58 детей ( $73,4 \pm 5,0\%$ ) и, вероятно, была связана как с интоксикационным синдромом, так и с нарушением аэрации среднего уха и сосцевидного отростка (рис. 1).

Кохлеовестибулярные проявления встречались реже. Шум в ухе (тиннитус) выявлен у 36 пациентов ( $45,6 \pm 5,6\%$ ), что может указывать на вовлечение рецепторного аппарата внутреннего уха либо на вторичные нейросенсорные изменения. Головокружение отмечено у 31 ребёнка ( $39,2 \pm 5,5\%$ ), что свидетельствует о возможном влиянии воспалительного процесса на вестибулярный анализатор. Тошнота как сопутствующий симптом зарегистрирована у 22 пациентов ( $27,8 \pm 5,0\%$ ) и, как правило, сочеталась с эпизодами головокружения.

Эффективность хирургического лечения оценивалась по следующим критериям: анатомическая состоятельность трансплантата (приживление, отсутствие реперфорации), динамика слуховой функции (изменение показателей костно-воздушного интервала), частота послеоперационных осложнений и отдалённые результаты наблюдения.

**Полученные результаты.** Анализ клинической симптоматики показал, что у всех обследованных пациентов отмечались снижение слуха и периодические гнойные выделения из уха. Данные жалобы являлись ведущими и отражают как нарушение звукопроводящей функции среднего уха, так и наличие персистирующего воспалительного процесса в барабанной полости.

Таким образом, клиническая картина ХГСО у детей характеризуется доминированием слуховых нарушений и оторреи (100%), высокой частотой болевого синдрома 72 (91,1%), а также значительной распространённостью церебральных и вестибулярных симптомов. Полученные данные подтверждают полисимптомный характер заболевания и необходимость комплексной клиничко-аудиологической и отоневрологической оценки состояния пациентов.

Анализ динамики аудиологических показателей проводился у пациентов основной (n=40) и сравнительной (n=40) групп до хирургического лечения и через 12 месяцев после операции (в последующем наблюдении - n=39 в каждой группе). Статистическая обработка данных выполнена с использованием параметрического критерия Стьюдента (t) для независимых выборок. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты сравнительного анализа аудиологических показателей

| Показатель                     | Основная группа до операции (n=40) | Сравнительная группа до операции (n=39) | Основная группа через 12 мес (n=39) | Сравнительная группа через 12 мес (n=39) | P (R1 / R2)                                   |
|--------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------------------|--|---|
| Костная проводимость (дБ)      | 22,10±0,60                         | 23,20±0,45                              | 20,60±0,95                          | 22,10±1,00                               | R1: p>0,05 (t=1,28)<br>R2: p>0,05 (t=1,02)    |
| Воздушная проводимость (дБ)    | 50,90±0,90                         | 54,10±0,50                              | 26,10±1,30                          | 40,20±1,45                               | R1: p<0,001 (t=16,85)<br>R2: p<0,001 (t=9,10) |
| Костно-воздушный интервал (дБ) | 28,80±1,10                         | 30,90±0,60                              | 5,50±0,90                           | 18,10±1,35                               | R1: p<0,001 (t=17,60)<br>R2: p<0,001 (t=9,05) |

До оперативного вмешательства средние показатели костной проводимости в основной группе составили 22,10±0,60 дБ, в сравнительной группе - 23,20±0,45 дБ. Межгрупповые различия статистически значимыми не были (t=1,28; p>0,05). Через 12 месяцев наблюдения показатели составили 20,60±0,95 дБ и 22,10±1,00 дБ соответственно; различия также оставались статистически недостоверными (t=1,02; p>0,05). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии выраженной отрицательной динамики со стороны нейросенсорного компонента слуха и подтверждают функциональную сохранность рецепторного аппарата внутреннего уха в обеих группах (табл.1).

Исходно показатели воздушной проводимости были сопоставимыми и соответствовали клинической картине кондуктивной тугоухости: 50,90±0,90 дБ в основной группе и 54,10±0,50 дБ в сравнительной. Через 12 месяцев в основной группе отмечено достоверное снижение порогов до 26,10±1,30 дБ (t=16,85; p<0,001), что отражает выраженное улучшение звукопроводящей функции среднего уха. В сравнительной группе также зафиксировано статистически значимое улучшение - до 40,20±1,45 дБ (t=9,10; p<0,001), однако степень восстановления слуха была менее выраженной по сравнению с основной группой.

До операции величина костно-воздушного интервала составляла 28,80±1,10 дБ в основной группе и 30,90±0,60 дБ в сравнительной, что соответствовало выраженному кондуктивному компоненту тугоухости. Через 12 месяцев в основной группе данный показатель достоверно снизился до 5,50±0,90 дБ (t=17,60; p<0,001), что указывает на практически полное устранение кондуктивного дефекта и восстановление трансмиссионного механизма звукопроводения. В сравнительной группе интервал уменьшился до 18,10±1,35 дБ (t=9,05; p<0,001), однако остаточный разрыв между костной и воздушной проводимостью оставался клинически значимым.

Таким образом, проведённый сравнительный анализ показал, что в отдалённом послеоперационном периоде (12 месяцев) у пациентов основной группы достигнуты более выраженные и статистически значимые положительные изменения по показателям воздушной проводимости и костно-воздушного интервала по сравнению с пациентами сравнительной группы. Отсутствие достоверных изменений костной проводимости подтверждает преимущественно кондуктивный характер нарушений слуха и безопасность применённого хирургического вмешательства в отношении сенсоневрального компонента слуховой функции.

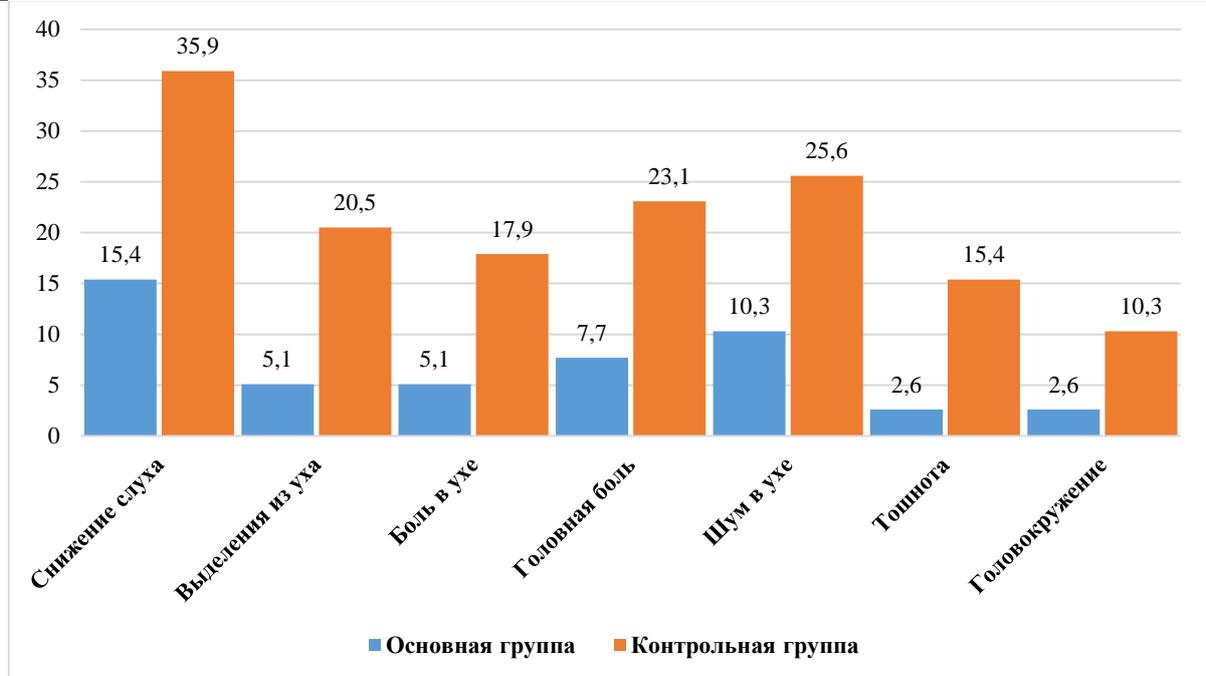


Рис. 2. Динамический анализ клинических признаков в отдалённом послеоперационном периоде.

Сравнительный анализ показал, что в послеоперационном периоде частота остаточных клинических симптомов в основной группе была статистически значимо ниже по большинству показателей (рис. 2).

Так, снижение слуха сохранялось лишь у  $15,4 \pm 5,8\%$  пациентов основной группы против  $35,9 \pm 7,7\%$  в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Частота послеоперационной ототреи также была достоверно ниже в основной группе -  $5,1 \pm 3,5\%$  против  $20,5 \pm 6,5\%$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более эффективной санации среднего уха.

Болевой синдром и цефалгия регистрировались достоверно реже у пациентов основной группы (5,1% и 7,7%) по сравнению с контрольной (17,9% и 23,1%,  $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция отмечена в отношении кохлеовестибулярных нарушений - шума в ухе и головокружения, частота которых была существенно ниже в основной группе. Различия по показателю тошноты носили тенденционный характер и статистически значимыми не являлись ( $p > 0,05$ ).

**Полученные результаты.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более высокой клинической эффективности предложенного метода хирургического лечения по сравнению с традиционным подходом.

При сравнительном анализе отомикроскопической картины в динамике (в отдалённые сроки наблюдения 12-24 месяца) установлено, что фасциальный аутоотрансплантат, полученный из височной мышцы, по своим морфофункциональным характеристикам практически не отличался от интактной барабанной перепонки. Отмечено сохранение его подвижности, вибрационной активности, эластичности и адекватного уровня натяжения. Первоначальный сероватый оттенок трансплантата в последующем трансформировался в перламутровый, что свидетельствует о его полноценной интеграции и

морфологической адаптации. Полученные данные подтверждают, что предложенный метод обладает более выраженными клинико-функциональными преимуществами по сравнению с традиционной техникой.

Особо следует подчеркнуть, что в данной группе пациентов отмечалась высокая степень приживления трансплантата: случаев его латерализации, смещения либо формирования вторичной перфорации в отдалённые сроки наблюдения зарегистрировано не было.

В ходе катamnестического наблюдения установлено, что при применении предложенной методики средняя продолжительность ремиссии составила  $11,4 \pm 0,21$  месяца, при этом частота рецидивов снизилась до  $1,1 \pm 0,23\%$ . В группе сравнения соответствующие показатели составили  $3,54 \pm 0,4$  месяца ремиссии и  $2,8 \pm 0,02\%$  рецидивов. Статистическая обработка результатов продемонстрировала достоверные межгрупповые различия ( $p < 0,01$ ), что убедительно свидетельствует о высокой эффективности рекомендованного метода лечения.

Таким образом, в группе детей, которым тимпанопластика была выполнена с применением предложенной методики и использованием фасциального лоскута из височной мышцы, положительный анатомический результат был достигнут в 85,2% случаев, а аудиологическая эффективность составила 94,3%.

В то же время в группе сравнения, где применялась традиционная методика с использованием хрящевой ткани, анатомический успех составил 81,5%, а улучшение слуховой функции - 72,4%. Статистический анализ продемонстрировал достоверность выявленных различий между группами ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более высокой клинико-функциональной эффективности предложенного способа хирургического лечения.

**Выводы.** Таким образом, анализ клинико-функциональных результатов тимпаноластики позволяет сделать вывод о целесообразности дифференцированного подхода к выбору пластического материала.

Хрящевая пластика является предпочтительной при неблагоприятных биомеханических условиях среднего уха, выраженной тубарной дисфункции и высоком риске ретракционных изменений, поскольку обеспечивает повышенную структурную стабильность реконструированной барабанной перепонки.

В то же время фасциальный трансплантат демонстрирует большую функциональную эффективность при благоприятных анатомо-физиологических условиях, обеспечивая более физиологичную подвижность неотимпанума и максимальное восстановление слуховой функции.

Следовательно, выбор трансплантационного материала должен носить патогенетически обоснованный и индивидуализированный характер с обязательным учётом морфологии перфорационного дефекта, вентиляционной способности слуховой трубы и состояния слизистой оболочки среднего уха.

#### Список использованных литератур:

1. Amonov S. E., Nazirov F. N. Tympanosclerosis In Children With Chronic Suppurative Otitis Media //KRS Journal of Medicine. - 2022. - Т. 2. - №. 4. - С. 51-56.
2. Egamberdieva Z. D., Nurmukhamedova F. B., Abdieva S. S. Оценка эффективности хирургических методов лечения хронического тонзиллита //Eurasian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. - 2024. - Т. 3. - С. 6-12.
3. Rajabov A. H., Inoyatova F. I., Amonov S. E. European Science Review, Issue 11-12/2015.

4. Rajabov, A., & Umarov, U. (2025). Modern diagnostic methods for patients with chronic tonsillitis. *Science*, 4(2-4), 148-152.

5. Rajabov, A., Sh Amanov, and N. Urinbaeva. "Modern understandings of the origins and management of ongoing purulent ear infections (chronic suppurative otitis media)." *Science and innovation 3.D9* (2024): 130-134.

6. Yun, J. M., Ergashev, J., Bae, S. H., & Moon, I. S. (2025). Optimizing Cochlear Implant Position for Magnetic Resonance Imaging of Vestibular Schwannoma. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 10(6).

7. Амонов Ш. Э., Саидов С. Х., Амонов А. Ш. Комплексная диагностика экссудативного среднего отита у детей //Российская оториноларингология. - 2012. - №. 5. - С. 14-16.

8. Бакулина Л.С. Гнойные воспалительные заболевания среднего уха и нарушение антирадикальной системы // Новости оториноларингологии и логопатологии. - 2000. - №4. - С. 73-75.

9. Исмадова К. А., Абдулатипов А. А. Современное состояние хронического гнойного среднего отита //Научные открытия 2017. - 2017. - С. 589-590.

10. Нарзуллаев Н. У., Хасанов С. А., Вохидов У. Н. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости острым средним отитом у детей при острой кишечной инфекции //Врач-аспирант. - 2006. - Т. 14. - №. 5. - С. 460-463.

11. Нурмухамедова Ф. Б. Хирургическое лечение хронического гнойного среднего отита у пациентов с депрессивными расстройствами //Проблемы постковидной оториноларингологии. - 2022. - С. 195-204.

12. Ражабов, А. Х., Омонов, Ш. Э., Иноятлова, Ф. И., & Омонов, А. Ш. (2009). Состояние ЛОР-органов у детей, больных хроническим гепатитом В. *Врач-аспирант*, 31(4), 323-327.

**Honcharuk Liudmyla,**  
*PhD in Medical Sciences, Associate Professor*  
*Department of Internal Medicine;*  
**Matymish Yaroslava,**  
*4th year student of 19 group*  
*Bukovinian State Medical University*  
**Aronets Anhelina**  
*4th year student of 19 group*  
*Bukovinian State Medical University*  
**Holonko Ivanna**  
*4th year student of 19 group*  
*Bukovinian State Medical University*  
**Okovetska Romena**  
*4th year student of 19 group*  
*Bukovinian State Medical University*  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876113>

## HELICOBACTER PYLORI AS A KEY FACTOR IN THE PROGRESSION OF CHRONIC GASTRITIS TO GASTRIC CANCER (LITERATURE REVIEW)

### **Abstract:**

*Infection caused by Helicobacter pylori remains one of the most common human bacterial infections and a key etiological factor in chronic gastritis and gastric cancer. Colonization of the gastric mucosa by H. pylori initiates a cascade of inflammatory and immune reactions, which in the absence of eradication can progress from chronic gastritis to atrophy and gastric adenocarcinoma. Pathogenetic mechanisms include the action of virulence factors of the bacteria (in particular CagA, VacA, BabA, OipA), activation of pro-inflammatory signaling pathways (NF- $\kappa$ B, MAPK), induction of IL-8 and other cytokines, formation of reactive oxygen species and reactive nitrogen species, as well as impaired cell proliferation and apoptosis. CagA-positive strains are associated with more pronounced inflammation, faster development of atrophy and a higher risk of adenocarcinoma. Chronic persistent inflammation also leads to DNA damage, which in turn is a trigger for carcinogenesis.*

**Keywords:** gastric adenocarcinoma, H. pylori infection, , chronic gastritis

**Materials and methods:** we conducted a literature review based on articles published in PubMed databases over the past 10 years. Current information on the role of H. pylori infection in the development of chronic gastritis and stomach cancer was analyzed.

**The goal** was to analyze scientific works, literary sources and determine the role of H. pylori infection in the occurrence of chronic gastritis and stomach cancer.

**Relevance:** It has been known for over a century that bacteria are normally present in the human stomach. However, it was previously believed that these bacteria are not true colonizers of the stomach. About 50 years ago, Barry Marshall and Robin Warren described the successful isolation and cultivation of a helical species of bacteria later known as Helicobacter pylori [1]. Helicobacter pylori (H. pylori) infection is the main pathogenic factor in the development of peptic ulcer disease of the gastroduodenal zone and gastric cancer, as well as other types of gastric and extragastric diseases [2,3]. The only natural reservoir of H. pylori is the human stomach. H. pylori infection usually occurs in childhood and persists throughout the host's life in the absence of antimicrobial treatment. The bacterium can be transmitted from person to person by oral-oral or fecal-oral routes [4].

Studies have shown that H. pylori colonization of the stomach can lead to a variety of upper gastrointestinal diseases, such as chronic gastritis,

peptic ulcer disease, gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, and gastric adenocarcinoma [1]. Epidemiological studies show that 2–3% of people infected with H. pylori develop gastric adenocarcinoma, and 0.1% develop MALT. According to statistical estimates, up to 45% of the world's population is chronically colonized with H. pylori and approximately 15% of infected people develop gastric ulcers. However, even when the infection is asymptomatic, H. pylori infection can lead to peptic ulcer disease and gastric cancer [4]. In recent years, there has been a significant decrease in the prevalence of H. pylori. From 2015 to 2022, the prevalence of H. pylori infection among adults worldwide decreased from 50 to 44%. This decrease is explained by such factors as the improvement of the socio-economic status, the improvement of sanitary and hygienic conditions and the widespread introduction of eradication therapy [5,6].

**Results and discussion:** H. pylori penetrates the gastric mucosa using flagella, where a layer of mucus protects the bacteria from the low pH of the stomach. More than 20% of H. pylori strains attach to the surface of gastric epithelial cells. H. pylori binds to the gastric epithelium using adhesion factors such as blood group antigen-binding adhesin (BabA), sialic acid-binding adhesin (SabA), extrinsic inflammatory protein A (OipA) and adhesion-associated lipoproteins (AlpA/B)

[4,7]. During *H. pylori* infection, the innate immune response is first activated: pattern recognition receptors (NOD-like and Toll-like receptors) respond to bacterial molecules. Subsequently, an acquired immune response is formed with the participation of dendritic cells, T- and B-lymphocytes. At the same time, the bacterium is able to suppress the STING and pattern recognition receptors (RIG-I) signaling pathways by reducing the activation of interferon regulatory factor 3 (IRF-3), which contributes to chronic inflammation. Activation of immune cells leads to the production of pro-inflammatory cytokines through the nuclear transcription factor (NF- $\kappa$ B) pathway. Chronic inflammation is accompanied by the formation of active forms of oxygen and nitrogen that damage DNA, RNA and proteins, contributing to mutations and carcinogenesis [8].

It has been investigated that gastric cancer starts with *H. pylori*-induced chronic gastritis and then develops gastric atrophy, intestinal metaplasia, and gastric epithelial dysplasia [9]. The most important factor that determines the transition of chronic gastritis to adenocarcinoma of the stomach are polymorphisms or mutations present in the host's genes. These mutations regulate the intensity of inflammation in gastric tissue, which affects the risk of specific clinical effects and outcomes [10].

*H. pylori* virulence factors involved in gastric cancer development include cytotoxin-associated gene A (CagA), vacuolating cytotoxin A (VacA), and outer membrane proteins [4,11].

Accumulating evidence indicates that oxidative stress, characterized by elevated levels of reactive oxygen species (ROS), is involved in the development of gastric cancer. Oxidative stress has been demonstrated to be a critical mechanism by which *H. pylori* induces gastric carcinogenesis. This process disrupts the antioxidant defense system and the metabolic balance of gastric epithelial cells, thereby contributing to carcinogenesis. *Helicobacter pylori* induces oxidative stress through excessive formation of ROS and reactive nitrogen species (ROS). This happens both directly (production of superoxide and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the process of bacterial metabolism, action of virulence factors CagA and VacA), and indirectly - through chronic inflammation with infiltration of neutrophils and macrophages that produce ROS and RFA. *H. pylori* also increases the expression of NADPH oxidase and inducible NO synthase (iNOS), and spermine oxidase in the gastric epithelium additionally generates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. In the presence of defects in DNA repair, oxidative stress increases. An excess of ROS causes oxidation of DNA bases, single- and double-strand breaks, and microsatellite instability. If the damage is not repaired, mutations and chromosomal rearrangements occur, contributing to gastric carcinogenesis [5,12].

It is important to note that the clinical manifestations of *H. pylori* infection largely depend on the interaction of three key factors: the virulence of the bacterial strain, the genetic predisposition of the host, and the influence of environmental factors. The latter include the peculiarities of nutrition (high consumption

of salt, smoked and nitrosamine-containing products), smoking, alcohol abuse, lack of antioxidants in the diet, as well as socio-economic living conditions. It has been established that the combination of *H. pylori* infection with adverse exogenous factors significantly increases the risk of progression of precancerous changes in the gastric mucosa.

The role of strains carrying the cagPAI pathogenicity island deserves special attention. The presence of the CagA gene is associated with a more pronounced inflammatory process, activation of MAPK and  $\beta$ -catenin signaling pathways, disruption of cell polarity and intercellular contacts. After transmembrane injection into epithelial cells, the CagA protein is phosphorylated and interacts with a number of cellular proteins, leading to changes in proliferation, apoptosis, and cell differentiation. In turn, VacA is capable of inducing cell vacuolization, mitochondrial dysfunction, and an immunosuppressive effect that contributes to the persistence of the bacterium in the body.

Modern studies also indicate the influence of *H. pylori* on the epigenetic mechanisms of gene regulation. Chronic inflammation can lead to hypermethylation of promoter regions of tumor suppressor genes, changes in miRNA expression, and cell cycle disruption. Such changes form a favorable basis for malignization of gastric epithelial cells even after the eradication of the infection in the late stages of precancerous processes.

In addition, *H. pylori* infection has a systemic effect on the body. A number of studies have demonstrated the relationship between chronic infection and the development of iron deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, vitamin B12 deficiency, as well as a possible role in the pathogenesis of cardiovascular and metabolic disorders. This emphasizes the multisystem nature of the pathogen's influence and the relevance of timely diagnosis.

In view of the carcinogenic potential of *H. pylori*, in 1994 the International Agency for Research on Cancer (IARC) assigned this bacterium to group I human carcinogens. A test-and-treat strategy and timely eradication therapy are considered effective approaches for the primary prevention of gastric cancer, especially in regions with a high prevalence of infection.

Thus, *H. pylori* infection is a multifactorial pathological process, realized through complex mechanisms of interaction between the bacterium and the host's organism. Chronic inflammation, oxidative stress, genetic and epigenetic changes form a sequential cascade of morphological transformations of the gastric mucosa, which in the absence of timely treatment can lead to the development of adenocarcinoma. Further study of the molecular mechanisms of pathogenesis is necessary for the development of new prevention strategies, early diagnosis and personalized therapy.

**Conclusion:** *H. pylori* infection is the leading etiological factor of chronic gastritis and a key link in the multistage process of gastric carcinogenesis. Persistence of the pathogen supports chronic

inflammation of the gastric mucosa, induces the formation of ROS and RFA, epigenetic disorders and imbalance of proliferation and apoptosis, which contributes to the progression from mucosal atrophy to adenocarcinoma.

#### Список літератури:

1.Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul;19(3):449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05. PMID: 16847081; PMCID: PMC1539101.

2.Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter Pylori* Infection. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Jun 22;115(25):429-436. doi: 10.3238/arztebl.2018.0429. PMID: 29999489; PMCID: PMC6056709.

3.Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 May 14;20(18):5191-204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191. PMID: 24833849; PMCID: PMC4017034.

4.Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2021 Mar;52(1):23-30. doi: 10.1007/s12029-020-00518-5. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32926335; PMCID: PMC7487264.

5.Duan Y, Xu Y, Dou Y, Xu D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: mechanisms and new perspectives. *J Hematol Oncol.* 2025 Jan 23;18(1):10. doi: 10.1186/s13045-024-01654-2. PMID: 39849657; PMCID: PMC11756206.

6.Shichijo S, Hirata Y. Characteristics and predictors of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol.* 2018 May 28;24(20):2163-2172. doi: 10.3748/wjg.v24.i20.2163. PMID: 29853734; PMCID: PMC5974578.

7.Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 2;24(3):2895. doi: 10.3390/ijms24032895. PMID: 36769214; PMCID: PMC9917787.

8.Lim NR, Chung WC. *Helicobacter pylori*-associated Chronic Atrophic Gastritis and Progression of Gastric Carcinogenesis. *Korean J Gastroenterol.* 2023 Oct 25;82(4):171-179. doi: 10.4166/kjg.2023.097. PMID: 37876256; PMCID: PMC12285364.

9.Seeneevassen L, Bessède E, Mégraud F, Lehours P, Dubus P, Varon C. Gastric Cancer: Advances in Carcinogenesis Research and New Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 26;22(7):3418. doi: 10.3390/ijms22073418. PMID: 33810350; PMCID: PMC8037554.

10.Muzaheed. *Helicobacter pylori* Oncogenicity: Mechanism, Prevention, and Risk Factors. *Scientific-WorldJournal.* 2020 Jul 12;2020:3018326. doi: 10.1155/2020/3018326. PMID: 32765194; PMCID: PMC7374235.

11.Kpoghomou MA, Wang J, Wang T, Jin G. Association of *Helicobacter pylori* babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020 May 24;20(1):465. doi: 10.1186/s12885-020-06962-7. PMID: 32448131; PMCID: PMC7247142.

12.Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Safaralizadeh R. *Helicobacter pylori*-related risk predictors of gastric cancer: The latest models, challenges, and future prospects. *Cancer Med.* 2020 Jul;9(13):4808-4822. doi: 10.1002/cam4.3068. Epub 2020 May 4. PMID: 32363738; PMCID: PMC7333836.

*Melenko Svitlana Romanivna,*  
*PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology,*  
*Bukovynian State Medical University*  
*Moskaliuk Vasyl Deoniziovych,*  
*MD, Professor, head at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology,*  
*Bukovynian State Medical University*  
*Hubchuk Iryna Romanivna,*  
*student,*  
*Bukovynian State Medical University*  
*Pindak Maria-Anastasia Oleksandrivna,*  
*student,*  
*Bukovynian State Medical University*

## EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MEASLES IN UKRAINE

*Measles remains one of the most pressing controllable infections in Ukraine, despite the availability of effective specific prophylaxis. The disease is characterized by extremely high contagiousness: the contagion index reaches 95–98%, and the virus can remain in the air indoors for up to two hours after an infected person has been there. The only source of infection is humans, and the mechanism of transmission of the pathogen is aerogenic, which causes the rapid spread of measles among the non-immune population, especially in conditions of close contact in organized groups.*

### Dynamics of morbidity

The epidemiological process of measles in Ukraine is cyclical, with periodic increases in incidence every 4–6 years. The most significant outbreaks were recorded in 2001–2002, 2005–2006, 2012, and 2017–2019. After a relative decline in 2020–2022, partly due to quarantine restrictions and a decrease in requests for medical assistance, a steady upward trend in incidence has been observed again since 2023.

According to official data from the Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine, 55 cases of measles were registered in 2023, while in 2024 this figure rose to 333 cases. In 2025, the epidemiological situation deteriorated significantly: more than 1,100 cases were recorded in the first half of the year, indicating the formation of a new epidemic surge.

### Age and territorial structure

An analysis of the age structure of morbidity shows that measles affects both children and adults. The highest number of cases is registered among children aged 1–9 years, as well as among adolescents and young adults, which is associated with missed routine vaccinations in previous years. The increase in the proportion of adult patients is of particular clinical significance, as measles in this group is more likely to cause serious complications.

Geographically, the highest incidence rates are consistently recorded in the Zakarpattia, Chernivtsi, and Odesa regions. The spread of infection in these regions is facilitated by active migration processes, local pockets with low vaccination coverage, and close social contacts.

### Factors affecting the spread of measles

The main factor contributing to the increase in measles incidence in Ukraine remains insufficient coverage of preventive vaccinations. To achieve herd immunity, it is necessary to reach a vaccination rate of at least 95% with two doses of the MMR vaccine, but in

a number of regions this rate is significantly lower. Additional risk factors include refusal of vaccination, interruptions in immunization in previous years, internal population displacement, and complications in the healthcare system under martial law.

### Epidemiological significance of complications

Measles is dangerous due to the high frequency of complications, especially among young children, adults, and immunocompromised individuals. The most commonly reported complications are pneumonia, otitis, laryngotracheitis, and encephalitis. A particularly serious long-term complication is subacute sclerosing panencephalitis, which has an unfavorable prognosis. Mortality in developed countries is usually 0.1–0.3%, but increases significantly among unvaccinated patients.

### Prevention and epidemiological surveillance

The main method of controlling measles remains specific prevention through vaccination. In Ukraine, measles vaccination is carried out as part of the MMR vaccine in accordance with the National Immunization Schedule. Timely detection of cases, isolation of patients, medical observation of contacts, and emergency immunoprophylaxis play an important role.

### Conclusions

Thus, the current epidemiological situation regarding measles in Ukraine indicates that the risk of epidemic outbreaks remains high. Insufficient vaccination coverage of the population creates conditions for active circulation of the virus.

### Literature:

1. Measles cases surge to nearly 1,200 in Ukraine this year — Interfax (statistics on measles cases and vaccination rates) Interfax: Measles cases surge to nearly 1,200 in Ukraine this year ([https://en.interfax.com.ua/news/general/1097743.html?utm\\_source=chatgpt.com](https://en.interfax.com.ua/news/general/1097743.html?utm_source=chatgpt.com))

2. Record measles outbreak in Ukraine: 17 times more cases than last year — Nenska Info (analysis of the 2025 outbreak) Record measles outbreak in Ukraine: 17× more cases than last year ([https://nenka.info/en/record-number-of-coronavirus-cases-in-ukraine-rises-to-17-times-higher-than-last-year/?utm\\_source=chatgpt.com](https://nenka.info/en/record-number-of-coronavirus-cases-in-ukraine-rises-to-17-times-higher-than-last-year/?utm_source=chatgpt.com))

3. Measles incidence in Ukraine is growing: how to protect yourself? — Cherkasy Center for Disease Control and Prevention (updated statistics for 2025) Measles incidence in Ukraine is growing ([https://ck.cdc.gov.ua/news/zahvoryuvanist-na-kir-zrostaye-yak-zahystytysya/?utm\\_source=chatgpt.com](https://ck.cdc.gov.ua/news/zahvoryuvanist-na-kir-zrostaye-yak-zahystytysya/?utm_source=chatgpt.com))

4. Measles incidence in Ukraine has increased 11-fold — Kharkiv Center for Disease Control and Prevention (expert commentary and incidence data) Measles incidence in Ukraine has increased 11-fold ([https://kh.cdc.gov.ua/news/zahvoryuvanist-na-kir-v-ukrayini-zrosla-v-11-raziv/?utm\\_source=chatgpt.com](https://kh.cdc.gov.ua/news/zahvoryuvanist-na-kir-v-ukrayini-zrosla-v-11-raziv/?utm_source=chatgpt.com))

5. The number of measles cases has increased sharply in Ukraine — UNN (detailed data on measles

cases and the situation in the regions) The number of measles cases has increased sharply in Ukraine (UNN ([https://unn.ua/en/news/the-number-of-measles-cases-has-increased-sharply-in-ukraine-where-outbreaks-have-been-recorded-and-how-to-protect-yourself?utm\\_source=chatgpt.com](https://unn.ua/en/news/the-number-of-measles-cases-has-increased-sharply-in-ukraine-where-outbreaks-have-been-recorded-and-how-to-protect-yourself?utm_source=chatgpt.com)))

6. UNICEF has delivered more than 108,000 doses of measles vaccine — UNICEF (information on vaccine deliveries) UNICEF delivers more than 108,000 doses of measles vaccine to Ukraine ([https://www.unicef.org/ukraine/en/press-releases/unicef-delivers-measles-vaccine-to-ukraine?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.unicef.org/ukraine/en/press-releases/unicef-delivers-measles-vaccine-to-ukraine?utm_source=chatgpt.com))

7. UNICEF delivers 657,000 doses of measles vaccine — UNICEF (immunization support data) UNICEF delivers 657,000 doses of measles vaccine to Ukraine ([https://www.unicef.org/ukraine/en/press-releases/unicef-delivers-657000-doses-measles-vaccine-ukraine?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.unicef.org/ukraine/en/press-releases/unicef-delivers-657000-doses-measles-vaccine-ukraine?utm_source=chatgpt.com))

**Myronyk O.V.**

*PhD (Candidate of Medical Sciences), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine*

**Gumenyuk V.A.**

*5th-year Higher Education Student  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876147>

## SHIGELLOSIS INCIDENCE TRENDS IN UKRAINE IN 2021-2024

### **Abstract:**

*The work analyzed current information on the dynamics of the incidence of shigellosis in Ukraine in the period 2021-2024. Shigellosis remains a pressing public health problem both in the world and in Ukraine. Shigellosis is of particular importance in low- and middle-income countries, where infectious diarrheal diseases significantly affect the morbidity and mortality of the population Tourists, visitors to mass events, and people living in unsanitary conditions are at risk of infection.*

### **Анотація:**

*В роботі аналізувалась актуальна інформація щодо динаміки захворюваності на шигельоз в період 2021-2024 роки в Україні. Шигельоз залишається однією з актуальних проблем громадського здоров'я як у світі, так і в Україні. Особливе значення шигельоз набуває в країнах із низьким та середнім рівнем доходу, де інфекційні діарейні захворювання суттєво впливають на захворюваність і смертність населення. В зоні ризику зараження перебувають туристи, відвідувачі масових заходів та населення, що проживає в антисанітарних умовах.*

**Ключові слова:** шигельоз, антисанітарія, поширеність, кишкова інфекція

**Key words:** shigellosis, unsanitary conditions, prevalence, intestinal infection

**Introduction:** Shigellosis is an acute diarrheal infection caused by enteroinvasive Gram-negative, facultatively anaerobic bacillus of the genus *Shigella* [1]. It is estimated that approximately 165 million cases of shigellosis are reported worldwide annually [2].

**Materials and methods:** we conducted a literature review based on articles published in PubMed databases over the past 5 years and official data from the Public Health Center of Ukraine. We analyzed current information on the dynamics of shigellosis incidence in Ukraine in 2021-2024.

**The purpose of the work :**The goal was to analyze scientific works, literary sources, official sources of the Public Health Center of Ukraine and determine the dynamics of the incidence of shigellosis in the period 2021-2024 in Ukraine.

**Topicality:** Worldwide, most cases of shigellosis are caused by *Shigella sonnei* or *S. flexneri*, although *S. boydii* and *S. dysenteriae* also contribute to the spread of gastrointestinal disease in endemic regions and can cause infectious gastrointestinal disease in travelers returning from India and Africa [4]. *Shigella* includes 4 species, each representing 1 of 4 serogroups A through D. Each serogroup includes 1 or more serotypes with unique biochemical characteristics and virulence. *Shigella* serogroups consist of the following:

Serogroup A: *Shigella dysenteriae* (15 serotypes);

Serogroup B: *Shigella flexneri* (19 serotypes and subserotypes);

Serogroup C: *Shigella boydii* (20 serotypes);

Serogroup D: *Shigella sonnei* (1 serotype) [1].

Transmission of the infection occurs through the fecal-oral route - directly from person to person. In this regard, shigellosis is more often recorded in conditions that favor fecal-oral spread of the pathogen, in particular in preschool institutions or in places with limited access to centralized water supply [2]. Waterborne transmission is a less common route of transmission, accounting for up to 15% of all sporadic cases of shigellosis [5].

*Shigella* is less susceptible to destruction by stomach acid than other bacteria as it passes through the stomach. After leaving the stomach, *Shigella* multiplies in the small intestine and enters the large intestine. In the colon, they secrete virulence factors that cause severe inflammation and mediate enterotoxic effects, promoting colonization and invasion of the colonic epithelium. *Shigella* produces 3 enterotoxins that cause watery or bloody diarrhea and symptoms associated with infection, such as tenesmus, malaise, and fever. The dynamics of shigellosis transmission show strong annual and multi-year cycles, as well as seasonality [6]. Shigellosis infection peaks in the summer months. Observations have shown that the incidence is highest in hot and dry weather, which is explained by water scarcity and limited hygiene measures [7].

Outbreaks of shigellosis usually occur when consuming foods that have undergone manual handling, limited heat treatment, or raw foods [8]. Shigellosis outbreaks are more common during military operations and natural disasters, which lead to unsanitary living conditions, overcrowding, and poor

sanitation. It is also noteworthy that rising global temperatures are increasing the risk of diarrheal diseases, such as shigellosis [1]. Cases of asymptomatic carriage also play an important role in the spread of infection, which complicates epidemiological control.

Severe shigellosis can occur with infections caused by all four *Shigella* species, but is most commonly associated with *S. dysenteriae*, particularly due to the production of shigella toxin. Infections caused by *S. dysenteriae* are more commonly associated with tourism [2]. Gastrointestinal symptoms caused by *Shigella* species range from mild diarrhea for a few days caused by *S. sonnei* to severe diarrhea (bloody stools with mucus), vomiting, and nausea caused by *S. dysenteriae* [5,8].

Although most cases of shigellosis resolve with supportive care, empirical antibiotics have been shown to shorten the duration of illness and reduce stool output and are recommended for immunocompromised patients, patients under 3 months of age, travelers, and patients with severe symptoms [5].

**Results and their discussion:** When analyzing data from the website of the Public Health Center of Ukraine, the following was revealed: in 2021, 222 cases of shigellosis were detected, in 2022, 223 cases were recorded, in 2023 - 192 cases, and in 2024 - 169 cases of shigellosis. Therefore, when comparing statistics for 2021 and 2022, no significant difference was found. When comparing data for 2023 with 2022, a decrease in the number of cases by 31 cases (16.1%) is noted. This trend can be explained by a decrease in tourism among the population, a lack of mass events, and a decrease in the population of Ukraine since the beginning of the Russian-Ukrainian war. Analysis of incidence rates in 2023 and 2024 indicates a decrease in the number of recorded cases of infection by 23 cases (11.3%).

**Conclusion:** Shigellosis is a widespread infectious disease. A trend towards a decrease in the incidence of shigellosis has been observed in Ukraine during 2022 to 2024.

## Reference.

1. Samandari T, Okafor CN. Shigellosis. 2025 Dec 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29493962.
2. Dekker JP, Frank KM. Salmonella, Shigella, and yersinia. Clin Lab Med. 2015 Jun;35(2):225-46. doi: 10.1016/j.cll.2015.02.002. Epub 2015 Apr 2. PMID: 26004640; PMCID: PMC4443274.
3. Adamker G, Holzer T, Karakis I, Amitay M, Anis E, Singer SR, Barnett-Itzhaki Z. Prediction of Shigellosis outcomes in Israel using machine learning classifiers. Epidemiol Infect. 2018 Aug;146(11):1445-1451. doi: 10.1017/S0950268818001498. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29880081; PMCID: PMC9133678.
4. Charles H, Sinka K, Simms I, Baker KS, Godbole G, Jenkins C. Trends in shigellosis notifications in England, January 2016 to March 2023. Epidemiol Infect. 2024 Oct 4;152:e115. doi: 10.1017/S0950268824001006. PMID: 39363593; PMCID: PMC11450503.
5. Haston JC, Ford L, Vanden Esschert KL, Plumb ID, Logan N, Francois Watkins LK, Garcia-Williams AG. Healthcare providers' knowledge and clinical practice surrounding shigellosis - DocStyles Survey, 2020. BMC Prim Care. 2023 Dec 13;24(1):267. doi: 10.1186/s12875-023-02213-3. PMID: 38087210; PMCID: PMC10717126.
6. Joh RI, Hoekstra RM, Barzilay EJ, Bowen A, Mintz ED, Weiss H, Weitz JS. Dynamics of shigellosis epidemics: estimating individual-level transmission and reporting rates from national epidemiologic data sets. Am J Epidemiol. 2013 Oct 15;178(8):1319-26. doi: 10.1093/aje/kwt122. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24008913.
7. Taneja N, Mewara A. Shigellosis: Epidemiology in India. Indian J Med Res. 2016 May;143(5):565-76. doi: 10.4103/0971-5916.187104. PMID: 27487999; PMCID: PMC4989829.
8. Pakbin B, Brück WM, Brück TB. Molecular Mechanisms of Shigella Pathogenesis; Recent Advances. Int J Mol Sci. 2023 Jan 26;24(3):2448. doi: 10.3390/ijms24032448. PMID: 36768771; PMCID: PMC9917014.

**Шарифзода Хушбахт Салим**

кандидат медицинских наук, докторант ГНИИ  
питания Министерство промышленности и  
технологии Республики Таджикистан

**Азонов Джахон Азонович**

доктор медицинских наук, профессор, В.Н.С. НИИ-  
фундаментальной медицины ТГМУ им. Абуали ибни Сино

**Холназар Баходур Махмадназар**

доктор фармацевтических наук

**Азонов Исфандиер Джахонович**

соискатель ГНИИ питания Министерство промышленности  
и новые технологии Республики Таджикистан, ШИТ НИИ- фундаментальной медицины ТГМУ им.

Абуали ибни Сино

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876171>

## ГЕПАТОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА ЛАВРИОЛА И ЛАВАНДОЛА НА ФОНЕ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА У БЕЛЫХ КРЫС

**Sharifzoda Khushbakht Salim**

Candidate of Medical Sciences, Doctoral  
Candidate at the State Research Institute  
of Nutrition, Ministry of Industry and  
Technology of the Republic of Tajikistan

**Azonov Dzhakhon Azonovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Research Institute of Fundamental Medicine  
Avicenna State Medical University

**Kholnazar Bachodur Machmadnazar**

Doctor of Pharmaceutical Sciences

**Azonov Isfandier Dzhakhanovich**

Applicant, State Research Institute of Nutrition,  
Ministry of Industry and New Technologies of the  
Republic of Tajikistan, Research Institute of Fundamental  
Medicine, Avicenna Tajik State Medical University

## HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF LAVRIOL AND LAVANDOL AGAINST TOXIC HEPATITIS IN WHITE RATS

### **Аннотация.**

Данная статья посвящена гепатозащитным свойствам эфиромасличным средствам лавриолу и лавандолу на фоне подострого токсического поражения печени тетрахлолметаном. Согласно результатам исследования представление в данной статье указанные средства в дозе 0,02 г/кг массы достоверно снижают активность маркеров цитолитического синдрома АЛТ, АСТ, показатели холестаза ЩФ и ГГТ. Наряду с этим, под их влиянием улучшается показатель антитоксической функции печени, что подтверждается укорочением время барбитурового сна.

### **Abstract.**

This article examines the hepatoprotective properties of the essential oils lavriol and lavandol in patients with subacute toxic liver damage caused by carbon tetrachloride. According to the study presented in this article, these agents, at a dose of 0.02 g/kg body weight, significantly reduce the activity of cytolytic syndrome markers (ALT, AST), and cholestasis indicators (AP and GGT). Furthermore, they improve liver antitoxic function, as evidenced by a shortened period of carbon tetrachloride sleep.

**Ключевые слова:** тетрахлолметан, токсический гепатит, печень, интоксикация, холестаз, цитолитиз, лавриол, барбитуровый сон

**Keywords:** carbon tetrachloride, toxic hepatitis, liver, intoxication, cholestasis, cytolysis, lavriol, carbon tetrachloride sleep

**Актуальность.** Эфирные масла являются неоценимыми кладовыми биологических активных веществ. В настоящее время частично и всесторонне изучены фармакологические свойства розового, гераниевого, айирного, терпентенового, фенхелового, лаврового, лимонного, гвоздичного,

кориандрового, можжевелевого эфирного масла. На основе некоторых из них (розовое, гераниевое, айирное, терпентиновое и др. разработаны препараты розанол, жирозиталь, олиметин, геранол и гераноретинол, обладающим гепатозащитным, гипо-

липидемическим, антитоксическими, антиоксидантными, спазмолитическими и противовоспалительными свойствами. [ 1,,3,6,7,8,9,10,13 ]

Во многих отечественных и зарубежных исследовательских центрах ведутся целенаправленные экспериментальные исследования по разработке новых гепатопротективных, желчегонных, гиполлипидемических, противовоспалительных, иммунокорректирующих, антидиабетических лекарственных препаратов на основе лекарственных растений, эфирных масел и природно-активных веществ. [1, 14, 15,16 ]

Кроме того, в медицинской практике эфирные масла широко используются для приготовления различных мазей (на основе лавандового эфирного масла – лавиан, гвоздичного – золотая звезда, эфимоновая мазь, гераниевого – гераниоловая мазь) и др.

Исходя из этого, разработка, изучения и внедрения новых эффективных и доступных лекарственных средств обладающими гепатопротекторными, спазмолитическими и противовоспалительными свойствами на основе эфирных масел для профилактики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы, атеросклероза и стеатоза печени составляет одну из актуальных задач современной медицины. [ 1,9,11,11,13,17 ]

**Цель исследования.** Изучения гепатозащитных свойства эфиромасличных средств лавриола и лавандола на фоне токсического гепатита.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на базе Отдела обмена веществ, иммунологии и фармакологии государственного научно-исследовательского института питания Министерства промышленности и новые технологии РТИ НИО института фундаментальной медицины ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Эксперименты проведены на 50 беспородных белых крысах обоего пола массой 180-220г. Исследования проводились в соответствии с Национальными и общепринятыми этическими нормами использование животных, в экспериментальных це-

лях и «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных целях». ( Руководство, Eurohean 1986: 2012)

Животные содержались в условиях вивария в пластиковых клетках, при наличии естественного света, надлежащей температурного режима и естественного доступа к пище и воды в соответствие с действующими нормами.

Гепатозащитные свойства испытуемых средств изучали на модели подострого токсического поражения печени путем подкожной инъекции 50%- го масляного раствора СС14 в дозе 2 мл/кг массы подкожно через день в течение 1 мес.

Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозе 0,02 г/кг массы тела. Показатели активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) состава крови определяли методом Райтмана и Френкеля. Активности (АЛТ) определяли методом Reitman S. и Frankel S. Показатели маркера холестаза щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли методом Bessey O.A., Lowry O.H., Brock M.I. с использованием набора реактивов фирмы «Herbos Diagnostica» на биохимическом анализаторе FAX-3300. (Колб, Камышни ков-1976). Антиоксисческую функцию печени изучали на модели барбамилового сна.

**Результаты.** Известно, что тетрахлорметановая интоксикация крыс в результате повреждения печеночных клеток сопровождается резким ухудшением внутривеночных обменных процессов в том, числе активацией маркеров цитолитического синдрома, холестаза и нарушением антиоксисческой функции печени. Исходя из этого, гепатопротекторные свойства эфиромасличных средств лавриола и лавандола изучали на фоне подострого тетрахлорметанового гепатита. Согласно результатам приведенные в (рис. 1,2,и 3) при подострой интоксикации крыс тетрахлорметаном наблюдается достоверное ( $P \leq 0,001$ ) повышение активности маркеров цитолитического синдрома

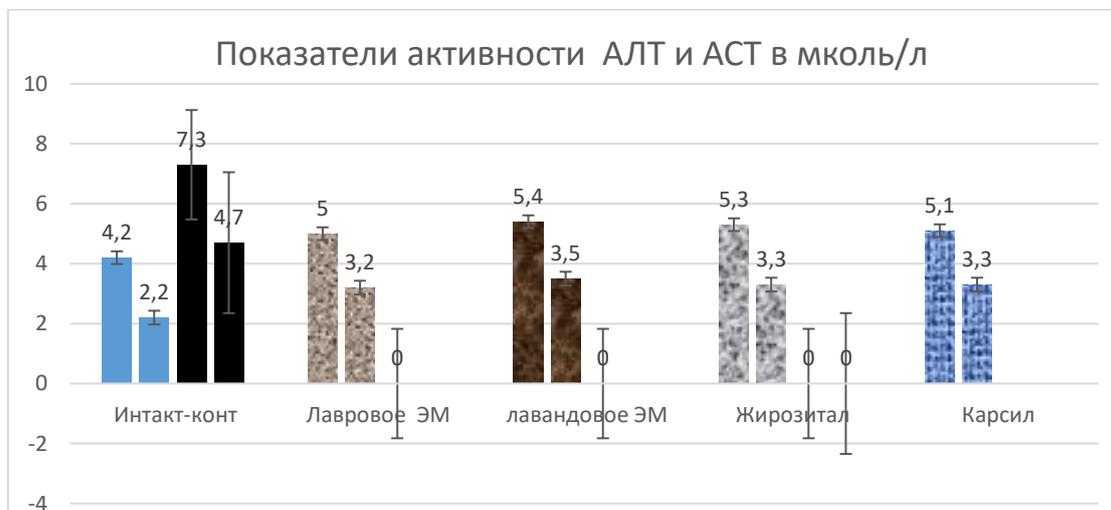


Рис 1. Влияние испытуемых средств на показатели активности маркеров цитолитического синдрома на фоне токсического гепатита.

АЛТ, АСТ, холестаза ЩФ и ГГТ, где активность АЛТ и АСТ по сравнению с интактными сериями повышаются на 73,8%, 113,6%, а уровень ЩФ и ГГТ на 166,6%, 126% соответственно.

В результате месячного внутрижелудочного введения лавриола и лавандола в дозе 0,02 г/кг массы тела активность маркеров цитолитического синдрома АЛТ и АСТ по сравнению с контрольными животными снижаются соответственно на

31,5% и 31,19%, 26,0%, 25,53%, а уровень ЩФ снижается на 41,66%, 33,3% и активность ГГТ снижаются соответственно на 36,7%, и 38,0%.

В сериях, получавших в течение месяца препараты сравнения жирозитал и карсил в указанных дозах, наблюдалось аналогичный с действиями испытуемых средств гепатозащитный эффект, хотя по некоторым показателям испытуемые средства были более эффективными.

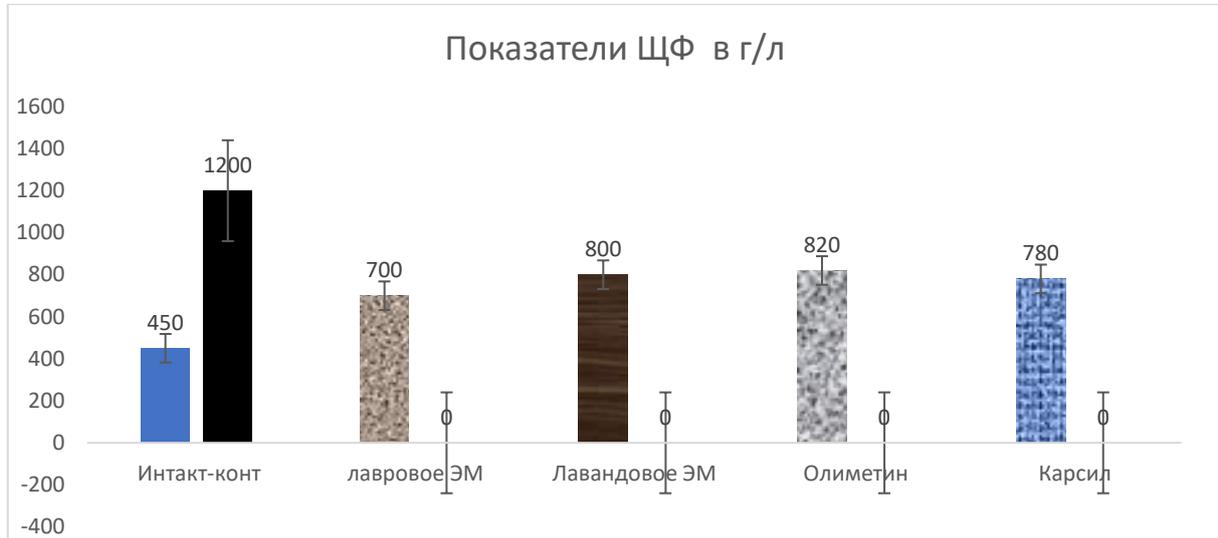


Рис. 3.6. Влияние испытуемых средств на активность ЩФ при подостром токсическом гепатите.

Известно, что тетрахлорметановая интоксикация сопровождается резким нарушением антиоксидантной функции печени. При подострой интоксикации СС1<sub>4</sub> продолжительность барбитурового сна у контрольных животных по сравнению с интакт-

ными группами удлинялось на 125%, а в сериях получавших лавриол и лавандол в дозе 0,02 г/кг массы продолжительность барбитурового сна укоротилось в среднем на 50,0%, 33,3% соответственно.

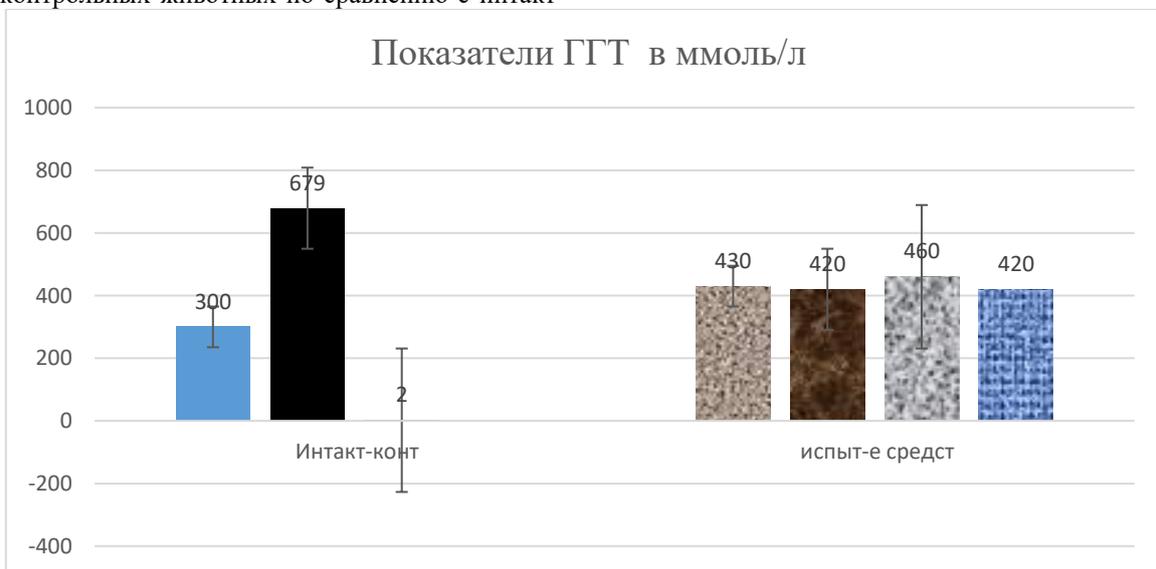
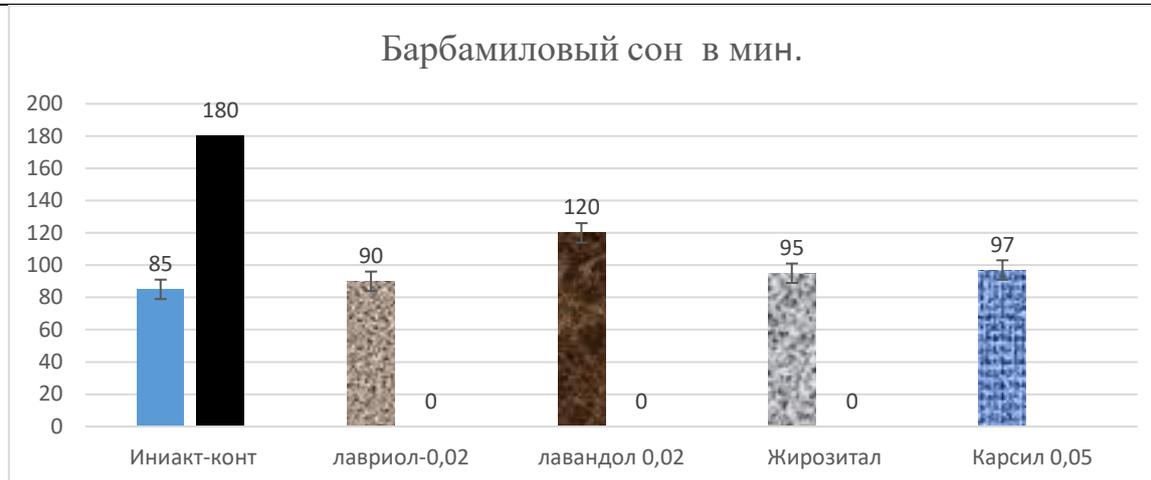


Рис. 3 Влияние испытуемых средств на показатели ГГТ при подостром токсическом гепатите.

Препараты сравнения жирозитал и карсил введенные внутрижелудочно на равне с испытуемыми

средствами в течении месяца также оказали положительное влияние на



**Заключение.** Таким образом, полученные результаты показали, что подострое поражение животных СС14 сопровождался активацией маркеров цитолитического синдрома АлАТ, АсАТ, ГГТ, холестаза ЩФ и нарушением антитоксической функции печени, что обусловлено агрессивным воздействием метаболитов гепатотоксина, в частности радикалом СС13, которое образуется при биотрансформации СС14 в эндоплазматическом ретикулине гепатоцитов. Снижение активности указанных ферментов и улучшение показателей антитоксической функции печени животных, леченных испытуемыми средствами лавриолом и лавандолом можно рассматривать как предпосылку к дальнейшему изучению данных испытуемых средств для лечения и профилактики токсических и медикаментозных поражений печени, а также различных воспалительных процессов в основе которых лежит инициация цитолиза гепатоцитов.

#### Литература

1. Азонов Д.А. Фармакология гераноретинола и эфирных масел.- Автореферат на соискание ученой степени док. мед. наук.-Санкт-Петербург.-1995.-43 с.
2. Блюгер А.Ф. Современные ультраструктурные аспекты патологии печени [Текст] / А.Ф. Блюгер, Зальцман В.К// Ультраструктурная патология печени.- (Колб, Камышни ков-1976)
3. Малеев А. Розанол / А. Малеев, С. Стоянов, Г. Нешев. – София, 1973. – С. 35-113.
4. Мамадназаров Н.К., Характеристика функциональных систем организма при действии лимонного эфирного масла. дис. кан. мед. наук, Душанбе.- 2005, 95с.
5. Паштецкий В.С., Невкрытая Н.В. Использование эфирных масел в медицине, ароматерапии, ветеринарии, растениеводстве (обзор) // Таврический вестник аграрной науки. №1(13). 2018. С. 18-40.
6. Пономарева Е.И., Молохова Е.И., Холов А.К. Применение эфирных масел в фармации // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. ;URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21156>.
7. Разыкова Г. В. Влияние гераноретинола и эфирных масел на химический состав желчи при экспериментальной гиперхолестеринемии / Г. В.

Разыкова, Д. А. Азонов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2011. - № 3. – С. 65 – 69.

8. Сафаров Х С. Некоторые аспекты фармакологии эфирных масел можжевельника и полыни обыкновенной // Дисс. на соискание ученой степени канд мед. наук.-Душанбе.2010.-105 с.

9. Шарипов, Х.Ш. Фармакология кориандрового эфирного масла [Текст] Автореф. канд.мед.наук.-Душанбе,2009. 26 с.

10. Холов А.К. Сравнительные желчегонные свойства липовитола, лимо-неола, холелитола (ФЭМ), кавиола и эфирного масла можжевельника (ЭММ) при токсическом гепатите [Текст] / А.К.Холов // SCIENCE AND WORLD International scientific journal .-2022.- № 5 (105).- С. 78-83.

11. Холикова О., Азонов Д. А., Ганиев Х. А.. "Влияние эфирного масла бархатцев мелкоцветковых (*Tagetes Patula*) на некоторые биохимические процессы при токсическом гепатите" Colloquium-journal, no. 11 (35), 2019, pp. 12-16. doi:10.24411/2520-6990-2019-10309.

13. Da Fonsêca DV, da Silva Maia Bezerra Filho C, Lima TC, de Almeida RN, de Sousa DP. Anticonvulsant Essential Oils and Their Relationship with Oxidative Stress in Epilepsy. *Biomolecules*. 2019 Dec 6;9(12):835. doi: 10.3390/biom9120835. PMID: 31817682; PMCID: PMC6995584.

14. Hajlaoui H, Arraouadi S, Noumi E, Aouadi K, Adnan M, Khan MA, Kadri A, Snoussi M. Antimicrobial, Antioxidant, Anti-Acetylcholinesterase, Antidiabetic, and Pharmacokinetic Properties of *Carum carvi* L. and *Coriandrum sativum* L. Essential Oils Alone and in Combination. *Molecules*. 2021 Jun 13;26(12):3625. doi: 10.3390/molecules26123625. PMID: 34199316; PMCID: PMC8231812

15. Permadi N. Elucidation of the composition, antioxidant, and antimicrobial properties of essential oil and extract from *Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle peel./ Permadi N, Nurzaman M, Doni F, Julaha E Saudi J Biol Sci [Internet]. 2024 Jun 1;31(6):103987.

16. Scazzocchio F, Garzoli S, Conti C, Leone C, Renaioli C, Pepi F, Angiolella L. Properties and limits of some essential oils: chemical characterisation, antimicrobial activity, interaction with antibiotics and cytotoxicity. *Nat Prod Res*. 2016 Sep;30(17):1909-18. doi: 10.1080/14786419.2015.1086346. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26395247.

17. Stoilova I. S. Chemical composition and antioxidant properties of juniper berry (*Juniperus communis* L.) essential oil / Stoilova I. S., Wanner J., Jirovetz L., Trifonova D., Krastev L., Stoyanova A. S.,

Krastanov A. I. // Bulgarian Journal of Agricultural Science. 2014. Vol. 20, № 2. Pp. 227-237.

Мандрик О.Є.  
доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб  
Тотар Т.В.  
Дмитраш С.Ю.  
Студенти 5 курсу  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876200>

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ АУТОІМУННОГО АТРОФІЧНОГО ГАСТРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Mandryk O.E.  
Totar T.V.  
Dmytrash S.Yu.

### A MODERN VIEW ON THE DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE ATROPHIC GASTRITIS (LITERATURE REVIEW)

#### Анотація:

Аутоімунний атрофічний гастрит є хронічним запальним захворюванням шлунка, що зумовлене імунною деструкцією парієтальних клітин та внутрішнього фактора Касла, що призводить до прогресуючої атрофії слизової оболонки тіла шлунка, гіпохлоргідрії та дефіциту вітаміну B<sub>12</sub>. Метою нашої статті є узагальнення сучасних підходів до діагностики аутоімунного атрофічного гастриту, включно з аналізом лабораторних маркерів, ендоскопічних та гістологічних даних. У нашій роботі розглянуто діагностичне значення ендоскопічних даних таких як виражений судинний малюнок та набряк власної пластинки слизової оболонки шлунка. Гістологічними знахідками є залозиста атрофія та різні види метаплазії. Щодо лабораторної діагностики то при аутоімунному атрофічному гастриті досліджується наявність антитіл до парієтальних клітин та внутрішнього фактора Касла, а також проводиться визначення рівнів пепсиногенів та гастрину-17 як інформативних біохімічних показників, що відображають ступінь атрофії слизової оболонки шлунка.

#### Abstract:

Autoimmune atrophic gastritis is a chronic inflammatory disease of the stomach caused by immune destruction of parietal cells and intrinsic factor of Castle, which leads to progressive atrophy of the gastric body mucosa, hypochlorhydria and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. The aim of our article is to summarize modern approaches to the diagnosis of autoimmune atrophic gastritis, including the analysis of laboratory markers, endoscopic and morphological data. Our work considers the diagnostic value of endoscopic data such as a pronounced vascular pattern and edema of the gastric mucosal lamina propria. Histological findings are glandular atrophy and various types of metaplasia. As for laboratory diagnostics, in autoimmune atrophic gastritis, antibodies to parietal cells and intrinsic factor of Castle are examined, and the levels of pepsinogens I and II and gastrin-17 are determined as informative biochemical indicators that reflect the degree of atrophy of the gastric mucosa.

**Ключові слова:** аутоімунний атрофічний гастрит, парієтальні клітини, внутрішній фактор Касла, атрофія, метаплазія

**Keywords:** autoimmune atrophic gastritis, parietal cells, intrinsic factor of Castle, atrophy, metaplasia

**Матеріали та методи:** нами проведений огляд літератури на основі статей, опублікованих у базах даних PubMed за останні 10 років. Аналізувалась актуальна інформація щодо діагностики аутоімунного атрофічного гастриту.

**Мета:** провести аналіз літературних джерел, досліджень та визначити сучасні діагностичні критерії аутоімунного атрофічного гастриту.

**Актуальність:** Аутоімунний атрофічний гастрит – це хронічне захворювання, яке вражає тіло та дно шлунка, з подальшим розвитком двох типів аутоантитіл: антитіл до парієтальних клітин та антитіл до внутрішнього фактора Касла [1]. Аутоімунний атрофічний гастрит вважається відносно рідкісним станом порівняно з іншими шлунково-кишковими розладами, поширеність

якого оцінюється від 0,3% до 2,7% у загальній популяції. Відомо, що атрофічний аутоімунний гастрит частіше зустрічається в західних країнах, ніж східних. Поширеність аутоімунного атрофічного гастриту у загальній популяції досі незрозуміла через відсутність стандартизованих критеріїв діагностики цього захворювання [2]. Поширеність може бути вищою в певних популяціях з вищою базовою поширеністю *H. pylori* або захворюваністю на аденокарциному шлунка [3].

Клінічні прояви аутоімунного атрофічного гастриту виникають відносно пізно, після того, як пошкодження призводить до атрофії слизової оболонки тіла та дна шлунка в поєднанні з псевдопільоричною або кишковою метаплазією та в основному характеризуються порушенням секреції

шлункової кислоти зі втратою шлункової кислотності, порушенням мальабсорбції заліза та кобаламіну, диспепсією та підвищеним ризиком розвитку нейроендокринних новоутворень шлунка I типу та раку шлунка [4].

**Результати та їх обговорення:** Не існує єдиного абсолютно точного неінвазивного тесту для діагностики аутоімунного атрофічного гастриту. Комбінація сироваткових антитіл та інших маркерів (пепсиногени, гастрин-17) має високу загальну точність, приблизно 80% у постановці діагнозу аутоімунного атрофічного гастриту, що має бути підтверджено гістологічним дослідженням у всіх випадках [4].

Серологічні дослідження включають дослідження антитіл до парієтальних клітин та внутрішнього фактора Касла, гастрину-17, а також співвідношення або індексу між пепсиногеном I та II. Однак тести на антитіла не використовуються як золотий стандарт через варіабельність чутливості та специфічності і факт можливості зустрічі серонегативних випадків аутоімунного гастриту [5].

Основним аутоантигеном є протонний насос (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФаза), зокрема його бета-субодиницю, локалізована на парієтальних клітинах оксинтної слизової оболонки, що обмежує аутоімунне запальне пошкодження цього відділу шлунка, таким чином оберігаючи антральний відділ [4].

Проведення езофагофіброгастроуденоскопії з окремим проведенням біопсії антрального та корпусного відділів шлунка, разом із лабораторними дослідженнями є найкращим підходом до діагностики аутоімунного гастриту [5].

Ендоскопічні знахідки при аутоімунному атрофічному гастриті зазвичай включають бліду, атрофічну слизову оболонку шлунка з видимими підслизовими судинами та втратою шлункових складок в ураженій ділянці. Однак ці знахідки не є специфічними лише для аутоімунного атрофічного гастриту, оскільки подібні закономірності можна спостерігати при інших типах атрофічного гастриту, таких як ті, що спричинені інфекцією *H. pylori* [4].

Варто зазначити, що жодна з ендоскопічних знахідок не повинна використовуватися окремо для постановки діагнозу атрофічного гастриту. Важливий факт їх поєднання (наприклад, судинний малюнок та набряк власної пластинки слизової оболонки шлунка), що значно покращити точність діагностики.

Згідно з оновленими рекомендаціями, слід отримати п'ять зразків біопсії: два з тіла шлунка, два з антрального відділу шлунка та один з кутової вирізки [6].

Також гістологічні дані атрофічного аутоімунного гастриту поступово змінюються залежно від стадії захворювання, яка може бути ранньою або запущеною. Загалом, аутоімунний гастрит характеризується важкими ураженнями слизової оболонки тіла шлунка порівняно зі слизовою оболонкою антрального відділу, яка зазвичай демонструє мінімальне запалення та варіабельну гіперплазію G-клітин.

Основними гістологічними ознаками аутоімунного атрофічного гастриту є:

1. інфільтрати лімфоцитів та плазматичних клітин у власній пластинці шлунка;
2. вогнищева атрофія оксинтної слизової оболонки;
3. залозиста атрофія;
4. кишкова метаплазія;
5. псевдогіпертрофія парієтальних клітин;
6. панкреатична ацинарна метаплазія;
7. базальне мононуклеарне запалення
8. гіперплазія ECL.

Оскільки гіперплазія ECL є попередником карциноїдних пухлин шлунка, важливо забарвлювати зразки тіла та дна шлунка за допомогою CgA та синптофізину [5-7].

На ранніх стадіях виявляється лімфоцитарна та плазмочитарна інфільтрація оксинтної слизової оболонки, переважно мультифокальна з акцентуванням у глибшій залозистій частині. Оксинтні залози можуть бути фрагментарно зруйновані, а парієтальні клітини демонструють псевдогіпертрофічні зміни [8].

Ступінь атрофії може бути змінним, але залишкові парієтальні клітини на ранній стадії можуть стати гіпертрофованими через надлишок гастрину та утворювати невеликі поліпоїдні вузлики, які називаються псевдополіпами оксинтної залози, що містять усі клітини цієї слизової оболонки, включаючи головні клітини [9].

З прогресуванням захворювання виявляється дифузна лімфоплазматична інфільтрація власної пластинки слизової оболонки з вираженою атрофією оксинтинних залоз. Також в подальшому помітно стає кишкова метаплазія. Кінцева стадія захворювання визначається чітким зменшенням або повною втратою оксинтинних залоз з виявленням псевдополіпів або гіперпластичних поліпів, а також панкреатичної або кишкової метаплазії. Щодо запальної реакції - спостерігається навпаки її зниження порівняно з ранніми стадіями захворювання [8].

Натомість пацієнтам з високою клінічною підозрою на аутоімунний атрофічний гастрит, таким як пацієнти із залізодефіцитною анемією, дефіцитом вітаміну B12, невивченою диспепсією або сімейним анамнезом раку щитовидної залози, слід негайно пройти гастроскопію з біопсією антрального та фундального відділів шлунка, щоб підтвердити або виключити аутоімунний атрофічний гастрит або інші захворювання за допомогою гістопатологічної оцінки, тоді як сироваткові маркери можуть розглядатися як додаткові методи для діагностики [4].

**Висновок:** Отже, не існує золотого стандарту діагностики аутоімунного атрофічного гастриту. Проведення ендоскопічних та гістологічних досліджень антрального та корпусного відділів шлунка, разом із визначенням антитіл до парієтальних клітин та внутрішнього фактору Касла є найкращим підходом до діагностики аутоімунного атрофічного гастриту.

**Список літератури:**

1. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(8-S):100-103. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7919. PMID: 30561426; PMCID: PMC6502205.
2. Castellana C, Eusebi LH, Dajti E, Iacone V, Vestito A, Fusaroli P, Fuccio L, D'Errico A, Zagari RM. Autoimmune Atrophic Gastritis: A Clinical Review. *Cancers (Basel).* 2024 Mar 28;16(7):1310. doi: 10.3390/cancers16071310. PMID: 38610988; PMCID: PMC11010983.
3. Shah SC, Piazuolo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021 Oct;161(4):1325-1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34454714; PMCID: PMC8740554.
4. Lahner E, Lenti MV, Massironi S, Zingone F, Miceli E, Della Bella C, Facciotti F, Pelizzaro F, Annibale B, D'Elia MM, Di Sabatino A. Autoimmune gastritis: Diagnosis, clinical management and natural history. A position paper by the Autoimmune gastritis Italian network Study group (ARIOSO). *Dig Liver Dis.* 2025 Nov 5:S1590-8658(25)01159-4. doi: 10.1016/j.dld.2025.10.015. Epub ahead of print. PMID: 41198445.
5. Arevalo F, Rayme S, Rolando R, Ramírez R, Rodas G, Fustamante J, Monge E, Montes P, Maraví J. Autoimmune gastritis: clinical and histological study in a Peruvian population. *BMC Gastroenterol.* 2025 Nov 3;25(1):780. doi: 10.1186/s12876-025-04363-3. PMID: 41184770; PMCID: PMC12581322.
6. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017 Feb 7;10:19-27. doi: 10.2147/CEG.S109123. PMID: 28223833; PMCID: PMC5304992.
7. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021 Aug 31;14:17562848211038771. doi: 10.1177/17562848211038771. PMID: 34484423; PMCID: PMC8414617.
8. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* 2016 Oct;166(13-14):424-430. doi: 10.1007/s10354-016-0515-5. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27671008; PMCID: PMC5065578.
9. Hall SN, Appelman HD. Autoimmune Gastritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Nov;143(11):1327-1331. doi: 10.5858/arpa.2019-0345-RA. PMID: 31661309.

*Закшевська Анастасія Валеріївна*  
здобувач вищої медичної освіти 5 курс  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна  
*Соколенко Максим Олександрович*  
к.мед.н., доцент закладу вищої освіти  
кафедри інфекційних хвороб та епідеміології  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876232>

## ВАКЦИНАЛЬНА НЕРІШУЧІСТЬ НАСЕЛЕННЯ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ

*Zakshevska Anastasia Valeriivna*  
student of higher medical education, 5th year  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine  
*Sokolenko Maksym Oleksandrovych*  
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Higher Educational  
Establishment  
Department of Infectious Diseases and Epidemiology  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## VACCINE HESITANCY OF THE POPULATION: EPIDEMIOLOGICAL CONSEQUENCES

### **Анотація.**

У цій статті обговорюється явище вакцинальної нерішучості, однієї з основних проблем сучасної епідеміології 2019–2025 років. Окреслено основні причини відмови або затримки вакцинації та їх вплив на колективний імунітет, а також ризик спалахів інфекцій, які можна запобігти вакцинацією. Розглянуто сучасні епідеміологічні тенденції в Україні та у світі, такі як наслідки пандемії COVID-19 та військові дії, що впливають на охоплення імунізацією. Визначено комплексну стратегію подолання вакцинальної нерішучості для вирішення цих проблем, засновану на рекомендаціях ВООЗ та вітчизняних програмах імунізаційної профілактики.

### **Abstract.**

This article discusses the phenomenon of vaccine indecision, one of the main problems of modern epidemiology in 2019–2025. The main reasons for refusing or delaying vaccination and their impact on herd immunity, as well as the risk of vaccine-preventable outbreaks, are outlined. Current epidemiological trends in Ukraine and the world, such as the consequences of the COVID-19 pandemic and military actions affecting immunization coverage, are considered. A comprehensive strategy for overcoming vaccine hesitancy to solve these problems has been defined, based on WHO recommendations and domestic programs of immunoprophylaxis.

**Ключові слова.** Вакцинальна нерішучість, імунізація, колективний імунітет, інфекції, які можна запобігти вакцинацією, епідеміологія, профілактика.

**Key words.** Vaccination hesitancy, immunization, collective immunity, infections preventable by vaccination, epidemiology, prevention.

**Вступ.** Вакцинація залишається одним з найефективніших інструментів проти інфекційних хвороб, захищаючи мільйони життів у всьому світі щороку. Імунізація рятує від 3 до 5 мільйонів життів щорічно, за оцінками ВООЗ. Тим часом, вакцинальна нерішучість була включена до списку глобальних загроз для громадського здоров'я у 2019 році [1,9]. Проблема особливо актуальна в період 2019 – 2025 років, коли відбулася пандемія COVID-19, дезінформація та порушення рутинних програм імунізації.

### **Суть вакцинальної нерішучості.**

Вакцинальна нерішучість – це небажання приймати або відмова від вакцинації, незважаючи на наявність вакцин [2].

Сучасна концептуальна модель (3C/5C) стосується кількох ключових детермінант: довіра, самозаспокоєність, зручність, розрахунок, колективна відповідальність. Останні дослідження підтверджують, що нерішучість є динамічною соціо-епідеміологічною реакцією і значною мірою залежить від інформаційного контексту та довіри до системи охорони здоров'я [7,9].

### **Глобальні дані.**

Після пандемії COVID-19 рутинна імунізація в багатьох країнах знизилася. У європейському регіоні охоплення деякими дитячими вакцинами зменшилося на 1-2% у 2019 та 2024 роках, і деякі країни мали відносно низький рівень колективного

імунітету (<95%) [3]. Більше півмільйона дітей не отримали першу дозу вакцини проти кору (понад 500 000), порівняно з 900 000, які не отримали другу дозу, що призвело до понад 61 000 випадків кору в регіоні у 2023 році [4,10]. Навіть незначне зниження охоплення призводить до імунних прогалин, які швидко заповнюються дуже заразними інфекціями. Інфекції, які можна запобігти вакцинацією, повертаються.

На міжнародному рівні спостерігаються тенденції у 2020 – 2025 роках:

I. Циклічне зростання захворюваності на кір

II. Зростання кашлюка в деяких європейських країнах

III. Продовження інфекційного ризику щодо вакцин-індукованого поліомієліту.

Експерти зазначають, що вірус кору особливо чутливий до зниження імунітету населення.

#### **Ситуація в Україні.**

Наслідки вакцинальної нерішучості залишаються вразливими в Україні. У період 2017 - 2019 років в Україні було зареєстровано понад 100 000 випадків кору та 41 смерть, пов'язаних з недостатнім охопленням вакцинацією [5]. За останніми даними, охоплення вакцинацією проти кору у 2024 році становило приблизно 91,4% у віці 1 року та 83,4% у 6 років, що було менше рекомендованого [5].

У сучасних умовах інші фактори ризику включають: військову діяльність та переміщення населення, порушення логістики медичних послуг, інформаційний вплив антивакцинальних наративів [8]. Усе це є основою для накопичення вразливого контингенту.

#### **Фактори, що сприяють вакцинальній нерішучості:**

**1. Індивідуальні:** страх побічних ефектів, недовіра до фармацевтичних компаній, низька медична грамотність, попередній негативний досвід вакцинації.

**2. Соціальні:** вплив соціальних мереж, поширення дезінформації, суспільна поляризація, культурні та релігійні переконання.

Дослідження серед студентської молоді в Україні демонструють, що з точки зору ключових аспектів, джерела інформації та довіра до медичних порад мають значення [6].

**Епідеміологічні наслідки:** встановлені кластери сприйнятливості. Місцеві групи ризику вини-

кають через нерівномірне охоплення груп. Підвищений ризик спалахів. Математичні моделі показують, що через високу нерішучість щодо вакцинації добровільна вакцинація може не обов'язково усунути інфекції [7]. Збільшене навантаження на систему охорони здоров'я. Спалахи призводять до госпіталізацій, ускладнень та економічних втрат. Загроза поширення через кордони. Ризик міжнародного поширення інфекцій через нерівномірний імунітет.

#### **Шляхи зменшення нерішучості щодо вакцинації.**

**Заходи комунікації:** мотиваційне консультування пацієнтів, навчання медичних працівників у сфері комунікації ризиків, боротьба з медичною дезінформацією [9], робота з лідерами громад [9].

**Організаційні зусилля:** мобільні команди вакцинації, електронні реєстри вакцинації, системи нагадувань, інтеграція в первинні медичні послуги.

**Політичні рішення:** стабільне фінансування імунізації, посилення епідеміологічного нагляду, міжсекторальна співпраця, співробітництво з міжнародними установами.

**Прогноз.** Мінімальний опис передбачає підтримку періодичних спалахів на місцевому рівні.

Оптимістичний -  $\geq 95\%$  охоплення  $\rightarrow$  стабілізація епідемічної ситуації.

Песимістичний - подальше підірвання довіри  $\rightarrow$  ймовірність широкого поширення кору або інших інфекцій.

**Висновки.** Нерішучість щодо вакцинації є однією з найбільших проблем, з якими стикається сучасна епідеміологія. Лише невелике зниження охоплення вакцинацією призводить до закріплення членів населення, що піддаються ризику, та збільшення кількості інфекцій, які можна запобігти вакцинацією. Для України три ключові питання включають відновлення довіри до вакцинації, підтримку безперервності програми вакцинації в умовах воєнного часу та активне формування політики. Міжсекторальні, багатосекторальні ініціативи можуть успішно зменшити нерішучість щодо вакцинації та покращити епідеміологічну безпеку населення [8 – 10].

#### **Список літератури.**

1. ВООЗ. Десять загроз глобальному здоров'ю. 2019.
2. МакДональд Н.Е. Нерішучість щодо вакцинації: визначення, обсяг та детермінанти. Вакцина. 2015.
3. ВООЗ/ЮНІСЕФ. Рівні вакцинації дітей в Європі та Центральній Азії. 2024.
4. Регіональне бюро ВООЗ для Європи. Звіт про охоплення імунізацією. 2023.

5. ЮНІСЕФ Україна. Охоплення вакцинацією та спалахи кору в Україні. 2024 – 2025.
6. Yeboah P. та ін. Нерішучість щодо вакцини COVID-19 серед студентів університетів в Україні. 2025.
7. Vuonomo V. та ін. Моделювання поведінки нерішучості щодо вакцинації. 2021.
8. ВООЗ Європа. До здоровішої України: виклики імунізації. 2020.
9. ЮНІСЕФ. Нерішучість щодо вакцинації: рушійні сили та стратегії. 2021.
10. ВООЗ/ЮНІСЕФ. Оновлення щодо кору та імунізації у світі. 2024 – 2025.

*Іванова Лорина Аліміівна*  
доктор медичних наук, професор  
кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб  
*Мазур Дар'я Дмитрівна*  
*Демник Галина Михайлівна*  
*Шарінська Анастасія Оттілівна*  
студентки 6 курсу, спеціальність 222 "Медицина"  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876258>

## МЕНІНГОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОФІЛАКТИКУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

*Ivanova Loryna*  
Professor, Doctor of Medical Sciences  
Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases  
*Mazur Daria*  
*Sharinska Anastasia*  
*Demnyk Halyna*  
6th year students, speciality 222 'Medicine'  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## MENINGOCOCCAL INFECTION: MODERN VIEWS ON PREVENTION IN PEDIATRIC PRACTICE

### **Анотація.**

У статті представлено огляд сучасних епідеміологічних даних та методів специфічної профілактики менінгокової інфекції у дітей. Висвітлено роль *Neisseria meningitidis* як провідного чинника бактеріального менінгіту та септицемії, особливо серед пацієнтів раннього віку. Проведено порівняльний аналіз імуногенності та клінічної ефективності полісахаридних, кон'югованих вакцин та препаратів проти серогрупи В. На основі аналізу світового досвіду та даних щодо захворюваності в Україні, обґрунтовано необхідність розширення національних програм імунізації через впровадження кон'югованих вакцин для зниження дитячої смертності та інвалідизації.

### **Abstract.**

The article presents a comprehensive review of current epidemiological data and specific prevention methods for meningococcal infection in children. The role of *Neisseria meningitidis* as a leading cause of bacterial meningitis and septicemia, particularly among infants and young children, is highlighted. A comparative analysis of the immunogenicity and clinical efficacy of polysaccharide vaccines, conjugate vaccines, and serogroup B vaccines was conducted. Based on the analysis of global experience and incidence data in Ukraine, the necessity of expanding national immunization programs through the implementation of conjugate vaccines is justified to reduce childhood mortality and disability.

**Ключові слова:** *Neisseria meningitidis*, полісахаридні вакцини, кон'юговані вакцини, вакцини проти серогрупи В, імунпрофілактика.

**Keywords:** *Neisseria meningitidis*, polysaccharide vaccines, conjugate vaccines, serogroup B vaccines, immunoprophylaxis.

Інвазивна менінгокова інфекція є серйозним медичним і соціальним викликом у педіатрії, оскільки може призводити до тяжкого перебігу, високої летальності та стійких неврологічних наслідків у дітей. Близько 500 000 випадків менінгокової інфекції реєструються щорічно, а летальність навіть при сучасному лікуванні досягає 10%. В Україні захворюваність серед дітей у 11,5 разів перевищує аналогічний показник у дорослих, причому 83% хворих — це діти до 5 років [1, 2]. Ця інфекція викликається бактерією *Neisseria meningitidis*, що здатна спричинювати менінгіт і септицемію. Це грамнегативна бактерія, що має кілька серогруп (найчастіше А, В, С, W та Y), які різняться за антигенними

властивостями капсульних полісахаридів. Інфекція передається повітряно-крапельним шляхом і найчастіше вражає дітей молодшого віку та підлітків. Осередки початкового колонізування знаходяться у носоглотці, звідки бактерія може потрапляти в кровотік і до мозкових оболонок, спричинюючи важкі системні і локальні реакції. Епідеміологічні дані свідчать про варіабельність захворюваності у різних регіонах світу, причому спалахи найчастіше фіксуються у групах із низьким рівнем вакцинації або обмеженим доступом до медичної допомоги [3].

Незважаючи на наявність сучасних терапевтичних підходів, профілактика залишається ключо-

вим методом зниження захворюваності та смертності. Актуальним і найбільш ефективним способом профілактики є вакцинація, яка здатна формувати специфічний імунітет і зменшувати ризик розповсюдження інфекції у дитячих популяціях.

Сучасний арсенал засобів специфічної профілактики менінгококової інфекції представлений трьома основними типами препаратів: капсульними полісахаридними вакцинами, полісахаридно-білковими кон'югованими вакцинами та препаратами для захисту від серогрупи В.

**Полісахаридні вакцини** представлені у двовалентних (А, С), тривалентних (А, С, W-135) та чотиривалентних (А, С, W-135, Y) варіантах. Доведено, що застосування цих препаратів дозволяє знизити рівень інвазивних форм інфекції, спричинених серогрупою С, на 85% серед осіб віком від 2 до 18 років. Ефективність щодо серогрупи А у дітей старше 5 років оцінюється у 95%. Загалом, у групі дітей шкільного віку ефективність проти серогруп А і С стабільно перевищує 85%. Проте результати клінічних спостережень свідчать про те, що гуморальна відповідь на введення капсульних полісахаридів є короткочасною, особливо у пацієнтів раннього віку. З огляду на низьку імуногенність у дітей до 2 років та обмежену тривалість протективного ефекту, дані вакцини не застосовуються для планової імунізації [4,5].

**Кон'юговані менінгококові вакцини** (моновалентні А або С та чотиривалентні А, С, W-135, Y) демонструють вищу імуногенність порівняно з некон'югованими аналогами, що є критично важливим для захисту немовлят та підлітків. Ефективність цієї стратегії була підтверджена досвідом Сполученого Королівства (1999–2000 рр.), де масштабна кампанія вакцинації призвела до зниження захворюваності серогрупою С на понад 95% завдяки поєднанню прямого індивідуального захисту та формування колективного імунітету [6]. Клінічні дослідження чотиривалентних кон'югованих вакцин підтверджують стійке збереження титрів захисних антитіл протягом щонайменше 3 років після щеплення [7]. На фармацевтичному ринку України цей сегмент представлений препаратами «Німенрикс» та «Менактра».

**Вакцини проти серогрупи В** базуються на використанні везикул зовнішньої мембрани *N. meningitidis* та рекомбінантних антигенів, що забезпечує імунну відповідь проти широкого спектра генетично гетерогенних штамів. Дослідження серед дітей до 5 років продемонстрували загальну ефективність імунізації на рівні 76% щодо запобігання менінгококовій інфекції будь-якої етіології. Зокрема, протективна ефективність щодо серогрупи В склала 71%, а щодо інших серогруп — 92% [8].

Ефективність специфічної імунопрофілактики визначається врахуванням вікових особливостей формування імунної відповіді, серогрупової структури циркулюючих штамів та наявності індивідуальних факторів ризику. Найвищий ризик розвитку генералізованих форм спостерігається у дітей віком від 2 місяців до 5 років, що пов'язано з незрілістю

імунної системи та недостатнім рівнем бактерицидних антитіл [1,2]. Другий пік захворюваності припадає на підлітків і молодь (11–18 років), що пояснюється підвищеним рівнем носійства *Neisseria meningitidis* та активними соціальними контактами (навчальні заклади, гуртожитки) [4]. Окрему групу становлять пацієнти з анатомічною або функціональною аспленією, дефіцитом компонентів комплексу, ВІЛ-інфекцією або іншими імунодефіцитними станами, у яких ризик інвазивного перебігу істотно зростає через порушення механізмів опсонізації та бактерицидної активності сироватки [1]. Вакцинація також показана особам, які перебували в тісному контакті з хворим на генералізовану форму, а також тим, хто подорожує до регіонів із високою захворюваністю, зокрема до країн так званого «менінгітного поясу» Африки [2].

Вакцина Німенрикс може застосовуватися з 6-тижневого віку. Для немовлят рекомендована схема включає дві дози з інтервалом 2 місяці з подальшою ревакцинацією у 12 місяців. Вакцина Менактра дозволена з 9-місячного віку. Дітям до 2 років вводять дві дози з інтервалом не менше 3 місяців, тоді як у старших дітей і дорослих зазвичай достатньо одноразового введення (за відсутності факторів ризику) [5,7].

Розробка вакцин проти серогрупи В була ускладнена антигенною подібністю її капсульного полісахариду до нейрональних структур людини, що обмежувало можливість створення класичної полісахаридної вакцини [6]. Сучасні білкові вакцини проти MenB продемонстрували ефективність у дітей раннього віку, включаючи популяцію до 5 років [8]. Схеми застосування зазвичай передбачають введення за принципом 2+1 (починаючи з 2 місяців життя) або дві дози з інтервалом 1 місяць у старших дітей та підлітків

Профіль безпеки сучасних менінгококових вакцин оцінюється як високий [1]. Найчастішими є локальні реакції (10–40% випадків): гіперемія, набряк та болючість у місці ін'єкції. Серед загальних реакцій можливі короткочасне підвищення температури до субфебрильних цифр, дратівливість, сонливість, зниження апетиту; у підлітків іноді відзначається головний біль. Зазвичай ці симптоми виникають протягом перших 24–48 годин після вакцинації та минають самостійно без специфічного лікування. Тяжкі алергічні реакції, зокрема анафілаксія, реєструються вкрай рідко — менше 1 випадку на 1 млн введених доз.

**Висновок.** Інвазивна менінгококова інфекція залишається критичним викликом для педіатричної галузі через високу летальність та вікову вразливість дітей перших п'яти років життя, що потребує переходу від пасивного спостереження до активної стратегії превенції. Порівняльний аналіз демонструє незаперечну перевагу кон'югованих вакцин та препаратів проти серогрупи В над традиційними полісахаридними аналогами завдяки їхній здатності формувати стійку імунну пам'ять, забезпечувати ефективний захист немовлят та створювати колективний імунітет. Враховуючи міжнародний досвід успішної елімінації спалахів, інтеграція сучасних

кон'югованих вакцин до національних програм імунізації є найбільш обґрунтованим кроком для радикального зниження тягаря цієї патології та запобігання інвалідизації дитячого населення в Україні.

**Список літератури:**

1. **Pelton, S. I. (2021).** Meningococcal Disease in Children: Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention. *Pediatric Clinics of North America*, 68(1), 153-165.
2. **World Health Organization (2024).** Meningococcal meningitis: Fact sheet.
3. Скрипченко Н.В., Вільниць А.А. Менінгококова інфекція у дітей: керівництво для лікарів. СПб.: Тактік-Студіо, 2015. 840 с 3
4. **Rosenstein N., Levine O., Taylor J. P. et al.** Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA*. 1998; 279(6): 435-439. DOI: 10.1001/jama.279.6.435.

5. **Kimmel S. R.** Using the tetravalent meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in the prevention of meningococcal disease. *Therapeutics and clinical risk management*. 2008; 4(4): 739-745. DOI: 10.2147/tcrm.s962.

6. **Jódar L., Feavers I. M., Salisbury D., Granoff D. M.** Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet*. 2002; 359(9316): 1499-1508. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08416-7.

7. **Committee on Infectious Diseases.** Meningococcal conjugate vaccines policy update: booster dose recommendations. *Pediatrics*. 2011; 128(6): 1213-1218. DOI: 10.1542/peds.2011-2380.

8. **Castilla J., García Cenoz M., Abad R. et al.** Effectiveness of a MenB vaccine in children under 5 years. *Spanish Study Group on Meningococcal Disease*. 2023.

**Мироник О.В.**

*Кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології*

*Буковинський державний медичний університет*

**Новицька Ю.В.**

*Здобувач вищої освіти 5 курсу, спеціальність «Медицина 222»*

*Буковинський державний медичний університет*

*м. Чернівці, Україна*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876319>

## СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РІВНЯ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА КІР В УКРАЇНІ ЗА 2022-2024 РОКИ

**Myronyk O.V.**

*Candidate of Medical Sciences, associate professor of a higher education institution, associate professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology*

*Bukovyna State Medical University*

**Novitska Y.V.**

*5th year student of higher education, specialty "Medicine 222"*

*Bukovyna State Medical University*

*Chernivtsi, Ukraine*

## STATISTICAL ANALYSIS OF CANCER INCIDENCE LEVEL IN UKRAINE FOR THE YEARS 2022-2024

### **Анотація:**

Кір залишається однією з найконтагіозніших вірусних інфекцій та становить серйозну загрозу громадському здоров'ю, незважаючи на наявність ефективної вакцини. Упродовж останніх років у багатьох країнах, зокрема в Європейському регіоні, спостерігається зростання захворюваності на кір, що пов'язується зі зниженням рівня охоплення плановою вакцинацією, поширенням руку проти вакцинації та порушеннями роботи системи охорони здоров'я. Особливо вразливими до інфекції залишаються діти раннього віку, невакциновані підлітки та дорослі, а також особи з імунodefіцитними станами, особливо з дефіцитом вітаміну А. Епідеміологічні дослідження свідчать про циклічний характер спалахів кору, які виникають кожні 3–5 років за умов недостатнього колективного імунітету, що визначається при охопленні вакцинацією 95% населення.

### **Abstract:**

Measles remains one of the most contagious viral infections and poses a serious threat to public health, despite the availability of an effective vaccine. In recent years, many countries, particularly in the European region, have seen an increase in measles incidence, which is associated with a decrease in the level of coverage of routine vaccination, the spread of anti-vaccination attitudes, and disruptions in the functioning of the health care system. Young children, unvaccinated adolescents and adults, as well as individuals with immunodeficiency states, especially vitamin A deficiency, remain particularly vulnerable to infection. Epidemiological studies indicate a cyclical nature of measles outbreaks that occur every 3–5 years in conditions of insufficient collective immunity, which is determined by vaccination coverage of 95% of the population.

**Ключові слова:** кір, вакцинація, захворюваність, епідемія, діти, вагітні, статистика

**Keywords:** measles, vaccination, incidence, epidemic, children, pregnant women, statistics

**Materials and methods.** We conducted a literature review based on articles published in PubMed databases in recent years and official statistical data. Current information on the dynamics of the incidence of measles in the period 2022-2024 in Ukraine was analyzed.

**The goal was to analyze scientific works, literary sources, official statistical sources of Ukraine and determine the dynamics of measles incidence in the period 2022-2024 in Ukraine.**

**Relevance.** Measles is an acute viral infectious highly contagious disease characterized by fever and rash [1]. The measles virus - Morbillivirus hominis, a

representative of the Morbillivirus genus of the Paramyxoviridae family, is an enveloped pleomorphic virus containing a single-stranded, non-segmented, negative RNA genome. Virus particles are usually 100 to 250 nm in diameter. Although measles virus is classified as a single serotype, there are antigenic and genotypic variations between circulating wild-type strains and between wild-type and vaccine viruses [2]. High contagiousness and its inherent infectious efficiency lead to annual outbreaks worldwide, especially among the unvaccinated population [3].

Measles virus is most commonly transmitted by droplets over short distances, but can also be transmitted by small aerosol particles that remain suspended in

the air for several hours. The disease begins with fever, cough, runny nose, and conjunctivitis, often associated with small white papules on the buccal mucosa called Koplik's spots, which are pathognomonic for measles and precede the rash. Respiratory droplets and aerosols from infected individuals transmit measles virus to the respiratory tract of susceptible carriers, where measles virus infects myeloid cells in the upper respiratory tract. These infected myeloid cells migrate to regional lymphoid tissues and infect T and B lymphocytes. Infected lymphocytes and monocytes enter the bloodstream, leading to cell-associated viremia and measles virus replication in lymphoid tissues. Infection of the epithelial cells of the skin and submucosa of the respiratory tract promotes the migration of infected lymphocytes, and perivascular infiltration of lymphocytes and hyperemia lead to a characteristic crusted rash. Measles virus penetrates the basolateral side of epithelial cells of the upper respiratory tract and spreads laterally through intercellular pores to neighboring epithelial cells, forming multinucleated giant epithelial cells that can be detected in nasal secretions and conjunctiva at the end of the incubation period, during the prodromal period, and during the first days of the rash. Exfoliation of cellular debris from the mucosa of the upper respiratory tract, including multinucleated giant cells containing infectious viral particles, causes coughing and sneezing in the form of aerosolized droplets from the respiratory tract [1].

Symptoms associated with measles usually develop 10–14 days after infection and begin with a prodromal phase characterized by fever, cough, runny nose, and/or conjunctivitis lasting 2–4 days. Koplik's spots, small white lesions on the buccal mucosa, may appear 1–2 days before the onset of the rash and may persist for 1–2 days afterward [2]. The characteristic rash of measles is an erythematous, maculopapular rash that begins on the head and neck and spreads to the trunk and extremities. The incubation period of measles is approximately 12.5 days from the moment of infection to the onset of the rash. Thus, infected individuals are contagious before the disease is recognized, complicating the ability to contain outbreaks [1,4]. Therefore, clinically, the combination of prodromal symptoms with a descending maculopapular rash in a child, sometimes accompanied by diarrhea, should cause a serious suspicion of cowpox infection [2].

Measles is a systemic viral infection that can lead to complications affecting multiple organ systems. Pneumonia accounts for most of the morbidity and mortality and can be caused by the measles virus itself, leading to giant cell pneumonitis, or by secondary bacterial infection [1].

Measles continues to be the leading cause of death in children under 5 years of age worldwide, and survivors are at risk of neurological, pulmonary, and gastrointestinal complications [5]. Measles causes more than 100,000 deaths each year, compared to more than 2 million deaths annually before the widespread use of the measles vaccine [6].

**Results and discussion.** We conducted a retrospective analysis of the incidence of measles in

Ukraine. Statistical data were taken from official information sources. When analyzing statistical data, it was found that 11 cases of measles were recorded in 2022. In 2023, an increase in incidence was noted: 65 cases of measles were detected, which is almost 6 times more than in 2022. In 2024, a rapid increase was recorded: 433 cases were recorded, which is 6.6 times more. The rapid increase in the incidence of measles is associated with a critically low level of vaccination coverage (less than 95% necessary for collective immunity). It is known that with insufficient vaccination, outbreaks of measles occur every 3-5 years.

When researching the age distribution of morbidity for the period 2022-2024, it was found that about 60% of patients were children (1-17 years old):

1-4 years - the most vulnerable category. These are children who did not receive the first dose of the PDA vaccine. 6–17 years old are children who went to school without revaccination, which creates conditions for outbreaks in educational institutions.

According to statistical data, in the first 8 months of 2024, only approximately 61% of children under the age of one year received the first dose of PPE (measles, rubella, mumps), and 56% received the second dose at 6 years of age. Infants, adults over 20 years of age, pregnant women, people with vitamin A deficiency and immunodeficiency are at the highest risk of contracting measles [7]. A record number of measles cases was registered in Ukraine in 2024, which is 6.6 times more than in 2023 and almost 40 times more than in 2022.

Adults accounted for about 40% of the incidence, which is an alarming indicator. The main reason is the "immune gaps" of the past decades.

Adherence to standard measles control measures includes isolation of patients and contacts, as well as a high level of vaccination coverage at the local level [8]. As treatment options for measles are limited, prevention through vaccination and contact tracing are the main methods of controlling measles outbreaks [9].

**Conclusion. So, measles is a highly contagious infectious disease, manifested by a characteristic rash on the body, fever, cough, runny nose and general weakness. There is a trend towards an increase in the incidence rate in Ukraine. About 40% of the disease is adults.**

#### References.

1. Moss WJ, Griffin DE. What's going on with measles? *J Virol.* 2024 Aug 20;98(8):e0075824. doi: 10.1128/jvi.00758-24. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39041786; PMCID: PMC11334507.
2. Xue YC, Ren P. Diagnostic Approaches for Measles Virus: Methods, Advances, and Ongoing Challenges. *Pathogens.* 2025 Dec 17;14(12):1295. doi: 10.3390/pathogens14121295. PMID: 41471250; PMCID: PMC12736324.
3. Krawiec C, Hinson JW. Rubeola (Measles) (Archived). 2023 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32491648.
4. Pereira MR. Measles outbreak in the United States. *Am J Transplant.* 2024 May;24(5):708. doi: 10.1016/j.ajt.2024.03.014. Epub 2024 Mar 16. PMID: 38499088.

5.Krawiec C, Hinson JW. Rubeola (Measles)(Archived). 2023 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32491648.

6.Moss WJ. Measles. *Lancet*. 2017 Dec 2;390(10111):2490-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31463-0. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673424.

7.Strebel PM, Orenstein WA. Measles. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):349-357. doi: 10.1056/NEJMcp1905181. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31184814.

8.Mathis AD, Raines K, Filardo TD, Wiley N, Leung J, Rota PA, Martinez D, Rai S, Shetty V, Holzinger N, Stanislawski E, Daskalakis DC, Chatham-Stephens K, Patel M, Sugerma D. Measles Update - United States, January 1-April 17, 2025. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2025 Apr 24;74(14):232-238. doi: 10.15585/mmwr.mm7414a1. PMID: 40273019; PMCID: PMC12021071.

9.Naureckas Li C, Kaplan SL, Edwards KM, Marshall GS, Parker S, Mary Healy C. What's Old Is New Again: Measles. *Pediatrics*. 2025 Jun 1;155(6):e2025071332. doi: 10.1542/peds.2025-071332. PMID: 40211105.

Буздуган І.О.,

Мідянюк Т.В.

Буковинський державний медичний університет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876348>**ДИФЕРЕНЦІЙНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПРОФІЛІ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ:  
ПОТОЧНІ ДАСТЕЖЕННЯ ТА МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ**

Buzdugan I.O.

Midyanko T.V.

Bukovinian State Medical University

**DIFFERENTIAL PHARMACOLOGICAL PROFILES OF PROTON PUMP INHIBITORS: CURRENT  
EVIDENCE AND FUTURE PERSPECTIVES****Анотація**

**Передумови:** Інгібітори протонної помпи (ІПП) широко використовуються для лікування захворювань, пов'язаних з кислотністю, включаючи виразкову хворобу (ВХ). Хоча вони мають спільний механізм дії, окремі ІПП відрізняються фармакокінетикою, фармакодинамікою та клінічними результатами.

**Мета:** Порівняти різні профілі ІПП при лікуванні ВХ, оцінити відносну клінічну ефективність та безпеку, а також обговорити нові тенденції та майбутні напрямки.

**Методи:** Огляд рандомізованих клінічних досліджень, мережевих метааналізів та оглядів, заснованих на доказах, опублікованих у період з 2020 по 2026 рік.

**Результати:** Стандартні ІПП (омепразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол, лансопразол) демонструють високі показники загоєння (80–95%). Нові агенти, такі як вонопразан, демонструють багатообіцяючі показники пригнічення кислотності та ерадикації. Терапія на основі генотипу та конкурентні блокатори кислотності калію (ККАБ) можуть удосконалити майбутнє лікування.

**Висновок:** Різні фармакологічні особливості ІПП можуть бути основою для індивідуалізованої терапії ВХ. Майбутні напрямки включають інтеграцію ККАБ, фармакогеноміку та оптимізовані рецептури.

**Abstract**

**Background:** Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used in the management of acid-related disorders, including peptic ulcer disease (PUD). Although they share a common mechanism of action, individual PPIs differ in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical outcomes.

**Aim:** To compare differential profiles of PPIs in PUD treatment, assess relative clinical effectiveness and safety, and discuss emerging trends and future directions.

**Methods:** Review of randomized clinical trials, network meta-analyses, and evidence-based reviews published between 2020–2026.

**Results:** Standard PPIs (omeprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole, lansoprazole) demonstrate high healing rates (80–95%). Novel agents such as vonoprazan show promising acid suppression and eradication rates. Genotype-based therapy and potassium-competitive acid blockers (P-CABs) may refine future management.

**Conclusion:** Differential pharmacological features of PPIs can inform individualized therapy in PUD. Future directions include P-CAB integration, pharmacogenomics, and optimized formulations.

**Ключові слова:** виразкова хвороба, інгібітори протонної помпи, фармакокінетика, фармакодинаміка, вонопразан, персоналізована терапія.

**Keywords:** peptic ulcer disease, proton pump inhibitors, pharmacokinetics, pharmacodynamics, vonoprazan, personalized therapy.

**Introduction**

Proton pump inhibitors (PPIs) revolutionized acid-related disease treatment by irreversibly inhibiting H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in gastric parietal cells, yielding profound suppression of acid secretion. They are standard therapy for **peptic ulcer disease (PUD)**, gastroesophageal reflux disease (GERD), and NSAID-induced mucosal injury. Despite a shared mechanism of action, individual PPIs differ in onset of action, metabolism, and

interaction potential, which may influence clinical outcomes and safety [1–5].

**Pharmacological Differentiation of PPIs****- Mechanism of Action**

PPIs are prodrugs requiring activation in acidic environments. Once activated, they form covalent disulfide bonds with the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase enzyme, resulting in prolonged acid suppression [6].

**- Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles**

| PPI                | Bioavailability | Half-life | Metabolism               | Clinical Notes                                       |
|--------------------|-----------------|-----------|--------------------------|--|
| Omeprazole         | Moderate        | ~1 hr     | CYP2C19, CYP3A4          | Standard reference; CYP variability affects response |
| Esomeprazole       | High            | ~1–1.5 hr | CYP2C19                  | S-isomer with reduced variability                    |
| Lansoprazole       | High            | ~1–2 hr   | CYP2C19, CYP3A4          | Fast onset   |
| Pantoprazole       | High            | ~1 hr     | CYP2C19 (minimal CYP3A4) | Low interaction risk                                 |
| Rabeprazole        | Moderate        | ~1–2 hr   | Partial non-enzyme       | Rapid onset; less CYP dependence                     |
| Vonoprazan (P-CAB) | Very high       | Longer    | Not CYP-dependent        | Rapid, sustained acid control                        |

### Clinical Efficacy in Peptic Ulcer Disease

#### - Healing Rates

| PPI Regimen                      | Healing Rate (%) | Source                       |
|----------------------------------|------------------|------------------------------|
| Standard PPIs                    | 80–95            | Simadibrata et al., 2024 [7] |
| Vonoprazan-based                 | ~86–92           | Tian et al., 2024 [6]        |
| NSAID Ulcer Prevention           | 70–90            | Garegnani et al., 2025 [9]   |
| PPIs vs H <sub>2</sub> -blockers | =>20% higher     | Meldrum et al., 2023 [8]     |

Network meta-analyses confirm that all conventional PPIs achieve similar long-term healing outcomes, though some (e.g., rabeprazole, esomeprazole) may provide faster symptom relief due to more consistent acid suppression [7,8].

#### - *Helicobacter pylori* Eradication

Effective *Helicobacter pylori* eradication depends on robust acid suppression to enhance antibiotic stability and activity. Meta-analytic data show:

- Triple therapy with PPIs: ~70–85% eradication
- Quadruple therapy with PPIs: ~85–92% eradication [7,9]

Better pH control improves regimen efficacy, making agents with stable, prolonged acid suppression favorable.

#### - Safety and Long-Term Considerations

PPIs are generally safe, but prolonged use has been associated with:

- Vitamin B12 deficiency
- Hypomagnesemia
- Altered gut microbiota
- Slightly increased risk of enteric infections (e.g., *C. difficile*)

These risks are modest, and therapeutic decisions should balance benefit and safety [6,9].

#### Future Perspectives

##### - Potassium-Competitive Acid Blockers (P-CABs)

Vonoprazan and related P-CABs deliver rapid and sustained acid suppression independent of CYP metabolism, showing promising results in PUD and post-endoscopic ulcer healing [7,8].

##### - Pharmacogenomics and Personalized Therapy

CYP2C19 polymorphisms influence PPI metabolism and response. Genotype-guided PPI selection may optimize therapeutic outcomes in selected populations [9].

##### - New Formulations

Modern evidence demonstrates high PUD healing rates with PPIs at standard doses, summarized below:

Extended-release and combination drug delivery systems (e.g., PPI + antibiotic co-formulations) aim to improve adherence and enhance clinical effectiveness.

#### Conclusions

Despite a common mechanism, individual PPIs differ in pharmacologic dynamics and clinical nuances. Standard PPIs achieve high healing rates in peptic ulcer disease, while novel agents such as vonoprazan show potential advantages in speed and consistency of acid suppression. Future advancements will likely revolve around pharmacogenomic personalization and next-generation acid suppression technologies.

#### References

1. Simadibrata DM, Lesmana E, Pratama MI, et al. Vonoprazan vs Proton Pump Inhibitors for Treatment and Prevention of Gastric and/or Duodenal Ulcers: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2024;69(10):3863–3874. doi:10.1007/s10620-024-08593-5.
2. Tian L, Xiang D, Yue F, Li R, Zhou YP. Efficacy and safety of vonoprazan versus proton pump inhibitors in the treatment of peptic ulcer disease: a systematic review and network meta-analysis for randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2024;11:1436993. doi:10.3389/fnut.2024.1436993.
3. Chen L, Jiang D, Hu D, Cui X. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for the treatment of gastric endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2024;24:110. doi:10.1186/s12876-024-03198-8.
4. Wang WX, Li RJ, Li XF. Efficacy and Safety of Potassium-Competitive Acid Blockers vs Proton Pump Inhibitors for Peptic Ulcer Disease or Postprocedural Artificial Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15(9):e0000754. doi:10.14309/ctg.0000000000000754.

5. Garegnani L, Oltra G, Burgos MA, et al. Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;(5):CD014585. doi:10.1002/14651858.CD014585.pub2.
6. Andrawes M, Andrawes W, Das A, Siau K. Proton Pump Inhibitors (PPIs) — An Evidence-Based Review of Indications, Efficacy, Harms, and Deprescribing. *Medicina.* 2025;61(9):1569. doi:10.3390/medicina61091569.
7. Sasaki S, Ota K, Sanomura M, et al. Widespread use of proton pump inhibitors or potassium-competitive acid blocker has changed the status of gastrointestinal bleeding in patients with ischemic heart disease: real-world data from high-volume centers. *BMC Gastroenterol.* 2024;24:177. doi:10.1186/s12876-024-03269-w.
8. Meldrum TJ, Meng X, Zhu X, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors versus H<sub>2</sub> receptor antagonists in initial duodenal ulcer treatment: network meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2023;25(6):273. doi:10.3892/etm.2023.11971.
9. Vakil N. Peptic Ulcer Disease: A Review. *JAMA.* 2024;2825337. doi:10.1001/jama.2024.19094.

Буздуган І.О.,

Мідянюк Т.В.

Буковинський державний медичний університет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876382>

## ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ ТА ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА ШЛУНКА: ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОГО ВПЛИВУ

Buzdugan I.O.

Midiyanko T.V.

Bukovinian State Medical University

### PROTON PUMP INHIBITORS AND PEPTIC ULCER: ASSESSMENT OF THERAPEUTIC IMPACT

#### Анотація

Мета статті - узагальнити сучасні дані щодо ефективності та безпеки використання інгібіторів протонної помпи у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки. Інгібітори протонної помпи (ІПП) є ключовими засобами у лікуванні пептичної виразки шлунка завдяки здатності забезпечувати тривале та контрольоване пригнічення секреції соляної кислоти. Механізм їх дії полягає у необоротному блокуванні  $H^+/K^+$ -АТФази парієтальних клітин, що сприяє підвищенню внутрішньошлункового рН та створенню оптимальних умов для загоєння слизової оболонки.

Клінічне застосування ІПП асоціюється з високими показниками рубцювання виразкових дефектів, зменшенням больового синдрому та диспепсичних проявів, а також зі зниженням ризику ускладнень. Ефективність терапії значною мірою залежить від тривалості підтримання  $pH > 3-4$  протягом доби. У пацієнтів із *Helicobacter pylori*-асоційованою виразковою хворобою ІПП підвищують результативність ерадикаційної терапії, потенціюючи дію антибіотиків. При *H. pylori*-негативних та НІЗП-індукованих виразках ІПП виконують провідну роль у базисній антисекреторній терапії та профілактиці рецидивів. Отже, ІПП мають високу клінічну значущість і залишаються основою сучасної патогенетично обґрунтованої терапії пептичної виразки шлунка.

#### Abstract

The aim of the article is to summarize current data on the effectiveness and safety of proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum. Proton pump inhibitors (PPIs) are key agents in the treatment of peptic ulcer of the stomach due to their ability to provide long-term and controlled inhibition of hydrochloric acid secretion. Their mechanism of action is to irreversibly block the  $H^+/K^+$ -ATPase of parietal cells, which contributes to an increase in intragastric pH and the creation of optimal conditions for healing of the mucous membrane.

Clinical use of PPIs is associated with high rates of scarring of ulcer defects, a decrease in pain syndrome and dyspeptic manifestations, as well as a decrease in the risk of complications. The effectiveness of therapy largely depends on the duration of maintaining  $pH > 3-4$  during the day. In patients with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease, PPIs increase the effectiveness of eradication therapy, potentiating the effect of antibiotics. In *H. pylori*-negative and NSAID-induced ulcers, PPIs play a leading role in basic antisecretory therapy and relapse prevention. Therefore, PPIs have high clinical significance and remain the basis of modern pathogenetically based therapy of peptic ulcer.

**Ключові слова:** інгібітори протонної помпи, пептична виразка шлунка, дозування, вплив, клінічні особливості, ефективність.

**Keywords:** proton pump inhibitors, peptic ulcer, dosage, effect, clinical features, efficacy.

#### Introduction

Proton pump inhibitors (PPIs) occupy a leading place in the pharmacotherapy of peptic ulcer of the stomach due to their ability to provide stable and controlled inhibition of hydrochloric acid secretion. The mechanism of action of drugs of this group is to irreversibly block the enzyme  $H^+/K^+$ -ATPase of parietal cells, which leads to a significant increase in intragastric pH and the creation of optimal conditions for mucosal repair.

The clinical effectiveness of PPIs is manifested in accelerating the healing of the ulcer defect, reducing the intensity of pain syndrome and dyspeptic manifestations, as well as in reducing the risk of

complications (bleeding, perforation, penetration). It has been proven that maintaining the pH level  $> 3-4$  for most of the day is a critical factor in effective ulcer scarring.

#### Clinical Efficacy.

The results of randomized clinical trials and meta-analyses demonstrate that the use of standard doses of PPIs ensures healing of gastric ulcers in 80–95% of patients within 4–8 weeks of therapy. At the same time, the speed of reparative processes correlates with the depth of inhibition of acid production and adherence to treatment.

PPIs are of particular importance in patients with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. As

part of eradication regimens, PPIs increase the effectiveness of antibacterial therapy by stabilizing pH, which improves the activity of antibiotics and promotes the restoration of the mucous membrane. In cases of *H. pylori*-negative ulcers, PPIs play a key role as basic antisecretory therapy.

In ulcers induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), PPIs reduce the aggressive effect of the acid-peptic factor and reduce the likelihood of relapse. Prophylactic use of PPIs in

high-risk groups (elderly patients, concomitant anticoagulant therapy, history of ulcer) is associated with a statistically significant reduction in the incidence of gastroduodenal complications.

Thus, the assessment of the therapeutic effect of PPIs indicates their high clinical significance in the treatment of peptic ulcer of the stomach. They not only provide effective healing of the ulcer defect, but also form the basis of pathogenetically justified prevention of relapses and complications.

### Comparative Characteristics of Proton Pump Inhibitors in the Treatment of Gastric Ulcer

| Drug (PPI)   | Standard Daily Dose* | Gastric Ulcer Healing (4 weeks) | Gastric Ulcer Healing (8 weeks) | Clinical Features  |
|--------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Omeprazole   | 20–40 mg             | ~70–85%                         | ~85–95%                         | Well studied; interindividual variability due to CYP2C19 metabolism          |
| Pantoprazole | 40 mg                | ~75–88%                         | ~88–96%                         | Favorable interaction profile; commonly used in NSAID-associated gastropathy |
| Rabeprazole  | 20 mg                | ~80–90%                         | ~90–97%                         | Faster onset of antisecretory effect; less dependent on CYP2C19              |
| Esomeprazole | 20–40 mg             | ~80–92%                         | ~92–97%                         | Higher bioavailability; more stable intragastric pH control                  |
| Lansoprazole | 30 mg                | ~75–88%                         | ~90–95%                         | High efficacy; rapid acid suppression  |

\* Doses are presented for standard therapy of uncomplicated gastric ulcer.

### Discussion

The results of the conducted analysis support the contemporary concept of the leading role of the acid-peptic factor in the pathogenesis of gastric peptic ulcer disease. Excessive or uncontrolled secretion of hydrochloric acid creates conditions for disruption of the mucosal barrier, maintenance of local inflammation, and delayed reparative processes. In this context, proton pump inhibitors (PPIs) exert a pathogenetically substantiated effect through irreversible inhibition of the  $H^+/K^+$ -ATPase of gastric parietal cells, thereby ensuring a stable increase in intragastric pH.

According to data from randomized clinical trials, maintaining intragastric pH above 3–4 for the majority of the day is a critical determinant of successful ulcer healing. Systematic reviews and meta-analyses have demonstrated that standard-dose PPI therapy achieves gastric ulcer healing in approximately 80–95% of patients within 4–8 weeks (Ford et al.; Moayyedi et al.). The depth and duration of acid suppression have been shown to correlate directly with the rate of epithelialization and the reduction of clinical symptoms.

PPIs play a particularly important role in *Helicobacter pylori* eradication regimens. As outlined in the Maastricht VI / Florence Consensus Report (Malfertheiner et al., 2022), inclusion of a PPI in triple or quadruple therapy significantly improves eradication rates. Elevation of intragastric pH enhances antibiotic stability and antibacterial activity, explaining the increased effectiveness of treatment. Meta-analyses indicate that PPI-based regimens can achieve eradication rates exceeding 85–90%, provided that treatment duration is adequate and regional patterns of antibiotic resistance are considered (Graham et al.).

In NSAID-associated ulcers, PPIs demonstrate pronounced therapeutic and preventive benefits. Evidence from meta-analyses (Lanza et al.; Scarpignato et al.) shows that PPI therapy reduces the risk of gastroduodenal complications in high-risk patients (RR  $\approx$  0.30–0.50). Moreover, by maintaining a less aggressive acidic environment, PPIs contribute to clot stabilization in cases of microbleeding.

Comparative studies of individual PPIs suggest potential differences in the onset of antisecretory action and the duration of pH control. Investigations by Wang et al. and Miner et al. have reported that rabeprazole and esomeprazole may provide a faster onset of clinical effect during the initial days of therapy. However, long-term healing rates for gastric ulcers appear largely comparable among different PPIs when administered at standard doses, supporting the existence of a class effect.

An important consideration is the safety of prolonged PPI use. Contemporary reviews (Freedberg et al.; Vaezi et al.) discuss potential risks associated with long-term therapy, including alterations in mineral metabolism, vitamin B<sub>12</sub> deficiency, hypomagnesemia, and effects on the gut microbiota. Nevertheless, causal relationships remain debated, and the absolute risk in most cases is considered low. Therefore, the clinical justification for PPI prescription should be guided by a balanced assessment of benefits and potential risks.

In summary, the literature analysis confirms that PPIs constitute the cornerstone of modern gastric peptic ulcer management. They ensure high healing rates, effective symptom control, and prevention of complications. Future research directions should focus on therapy individualization based on pharmacogenetic factors, optimization of treatment duration, and evaluation of long-term safety outcomes.

### Conclusions

Proton pump inhibitors (PPIs) remain the cornerstone of therapy for gastric peptic ulcer disease due to their ability to provide sustained and controlled suppression of gastric acid secretion. Their mechanism of action—irreversible inhibition of H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in parietal cells—creates optimal intragastric conditions for mucosal healing and epithelial repair.

Clinical evidence demonstrates that PPIs accelerate ulcer healing, reduce pain and dyspeptic symptoms, and significantly lower the risk of complications such as bleeding, perforation, and penetration. Maintenance of intragastric pH above 3–4 throughout the day is a critical factor for effective ulcer repair.

PPIs are particularly effective in *Helicobacter pylori*-associated ulcers, enhancing the efficacy of eradication therapy by stabilizing pH and potentiating antibiotic activity. In NSAID-induced ulcers, PPIs mitigate acid-related mucosal injury and reduce the likelihood of recurrence. Preventive use of PPIs in high-risk patient groups—such as the elderly or those with concomitant anticoagulant therapy—demonstrates a statistically significant reduction in gastroduodenal complications.

Overall, the therapeutic evaluation confirms the high clinical significance of PPIs in gastric ulcer management. They not only facilitate effective healing but also provide the foundation for a pathogenesis-based approach to preventing recurrences and complications.

### References.

1. Simadibrata DM, Lesmana E, Pratama MI et al. *Vonoprazan vs Proton Pump Inhibitors for Treatment and Prevention of Gastric and/or Duodenal Ulcers: A Systematic Review with Meta-Analysis*. *Dig Dis Sci*. 2024;69(10):3863–3874. doi:10.1007/s10620-024-08593-5.
2. Tian L, Xiang D, Yue F, Li R, Zhou YP. *Efficacy and safety of vonoprazan versus proton pump inhibitors in the treatment of peptic ulcer disease: a systematic review and network meta-analysis for randomized controlled trials*. *Front Nutr*. 2024;11:1436993. doi:10.3389/fnut.2024.1436993.

3. Chen L, Jiang D, Hu D, Cui X. *Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for the treatment of gastric endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: an updated systematic review and meta-analysis*. *BMC Gastroenterol*. 2024;24:110. doi:10.1186/s12876-024-03198-8.

4. Wang WX, Li RJ, Li XF. *Efficacy and Safety of Potassium-Competitive Acid Blockers vs Proton Pump Inhibitors for Peptic Ulcer Disease or Postprocedural Artificial Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024;15(9):e0000754. doi:10.14309/ctg.0000000000000754.

5. Garegnani L, Oltra G, Burgos MA, et al. *Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;(5):CD014585. doi:10.1002/14651858.CD014585.pub2.

6. Andrawes M, Andrawes W, Das A, Siau K. *Proton Pump Inhibitors (PPIs)—An Evidence-Based Review of Indications, Efficacy, Harms, and Deprescribing*. *Medicina*. 2025;61(9):1569. doi:10.3390/medicina61091569.

7. Sasaki S, Ota K, Sanomura M, et al. *Wide-spread use of proton pump inhibitors or potassium-competitive acid blocker has changed the status of gastrointestinal bleeding in patients with ischemic heart disease: real-world data from high-volume centers*. *BMC Gastroenterol*. 2024;24:177. doi:10.1186/s12876-024-03269-w.

8. Meldrum TJ, Meng X, Zhu X, et al. *Efficacy and safety of proton pump inhibitors versus H<sub>2</sub> receptor antagonists in initial duodenal ulcer treatment: network meta-analysis*. *Exp Ther Med*. 2023;25(6):273. doi:10.3892/etm.2023.11971.

9. (Optional context) Vakil N. *Peptic Ulcer Disease: A Review*. *JAMA*. 2024;2825337. DOI:10.1001/jama.2024.19094. (Review article relevant to peptic ulcer pathogenesis and management).

*Shahova O.O.**Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases**Nakonechna A.O.**Baletska S.V.**6th-year students**Bukovinian State Medical University**Chernivtsi, Ukraine*<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876409>

## CURRENT PRINCIPLES OF BRONCHIOLITIS TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

### **Abstract:**

*Bronchiolitis is an acute inflammatory disease of the lower respiratory tract, which mainly affects infants and young children, and is one of the most common causes of hospitalization in pediatric practice. The disease is usually caused by viral agents, among which respiratory syncytial virus dominates. The disease is characterized by bronchiole edema, increased mucus production, and airway obstruction, leading to respiratory distress and hypoxia. Current treatment strategies for bronchiolitis are mostly supportive, as specific antiviral agents are effective only in limited cases. The main approaches include ensuring adequate oxygenation and respiratory tract sanitation. Our article also discusses the use of corticosteroids in severe bronchiolitis.*

**Keywords:** bronchiolitis, treatment, oxygen therapy, respiratory tract sanitation

**The aim** was to analyze scientific works and literary sources and to determine the current principles of bronchiolitis treatment

**Materials and methods:** we conducted a literature review based on articles published in PubMed databases over the past 10 years. We analyzed current information on the principles of bronchiolitis treatment

**Relevance:** Bronchiolitis is a common acute infectious disease manifested by inflammation of the bronchioles, most often observed in young children, especially those under 1-2 years of age, and has a predominantly viral etiology [1]. According to statistics, worldwide, approximately 3.5 million children under the age of 5 are hospitalized annually due to bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus (RSV) [2,3].

**Results and discussion:** Many clinical studies have been conducted to evaluate the effectiveness of drug therapy for bronchiolitis. Given that the leading pathomorphological changes in this disease are airway wall edema and bronchiolar obstruction by mucus, potentially appropriate treatments include measures aimed at reducing inflammation, decreasing edema, and improving secretion clearance. Pharmacological therapy for bronchiolitis in children includes the use of corticosteroids in severe cases [4].

### *Respiratory tract sanitation*

A number of pathophysiological features of bronchiolitis, including increased mucus production, airway edema, and mucus obstruction, can be reduced by respiratory tract sanitation [5].

### *Corticosteroids*

Swelling of the lining of the airways in bronchiolitis is caused by inflammation triggered by a viral infection. Corticosteroids work by reducing inflammation, so it has been suggested that corticosteroids may help reduce swelling. Although the side effects of inhaled corticosteroids are significantly less than those of systemic corticosteroids, high doses of the former can cause problems, including growth retardation and adrenal suppression. More common local side effects include hoarseness and throat irritation.

Studies have shown that corticosteroids alone do not reduce hospitalizations in bronchiolitis. A clinically significant increase in SpO<sub>2</sub> occurs only at levels <90% [6].

### *Oxygen therapy*

Additional oxygen therapy is recommended in cases where the oxygen saturation level in room air is less than 92%. According to various clinical guidelines, the threshold values for initiating oxygen support vary from <90% to <95%, but most often <92% is used as a benchmark [7].

In recent years, there has been an increase in the use of non-invasive ventilation (NIV) in pediatric practice [8,9].

Recently, the introduction of high-flow oxygen through nasal cannulas has attracted interest: high-flow nasal cannula (HFNC). The HFNC method delivers a heated and humidified gas mixture with variable flow rates (usually 1–2 L/kg/min) and inspired oxygen fraction (FiO<sub>2</sub>) to meet the patient's needs. HFNC has several physiological effects, including reducing airway resistance, creating flow-dependent positive end-expiratory pressure, and reducing dead space.

Compared to low-flow oxygen (LFO), HFNC is associated with a lower rate of therapeutic failure, but is inferior to continuous positive airway pressure (CPAP) in terms of effectiveness.

A comparative analysis of the effectiveness of CPAP and nasal positive pressure ventilation (NPPV) with HFNC in infants with severe bronchiolitis was conducted. The results showed that CPAP or NPPV are more appropriate as an initial respiratory support strategy in severe bronchiolitis. At the same time, the incidence of intubation was higher in the group of patients who initially received HFNC [10].

**Conclusion:** Current treatment of bronchiolitis in children remains primarily supportive and aimed at ensuring adequate oxygenation and sputum clearance. Corticosteroids are effective only when saturation falls below 90%.

- References:** 1. Barbieri E, Rossin S, Giaquinto C, Da Dalt L, Dona' D. A Procalcitonin and C-Reactive Protein-Guided Clinical Pathway for Reducing Antibiotic Use in Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Children (Basel)*. 2021 Apr 28;8(5):351. doi: 10.3390/children8050351. PMID: 33925182; PMCID: PMC8146464.
2. Ghazaly MMH, Abu Faddan NH, Raafat DM, Mohammed NA, Nadel S. Acute viral bronchiolitis as a cause of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 2021 Apr;180(4):1229-1234. doi: 10.1007/s00431-020-03852-9. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33161501; PMCID: PMC7648537.
3. Watanabe RAS, Cruz JS, de Souza Luna LK, Alves VRG, Conte DD, Lyra L, Nishiyama F, Camargo BS, Bellei N. Respiratory syncytial virus: viral load, viral decay, and disease progression in children with bronchiolitis. *Braz J Microbiol*. 2022 Sep;53(3):1241-1247. doi: 10.1007/s42770-022-00742-0. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35362939; PMCID: PMC9433556.
4. Cai Z, Lin Y, Liang J. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: A meta-analysis of 13 studies. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(4):e18657. doi: 10.1097/MD.00000000000018657. PMID: 31977855; PMCID: PMC7004745.
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 Jun. PMID: 26065055.
6. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, Johnson DW, Light MJ, Maraqa NF, Mendonca EA, Phelan KJ, Zorc JJ, Stanko-Lopp D, Brown MA, Nathanson I, Rosenblum E, Sayles S 3rd, Hernandez-Cancio S; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):e1474-502. doi: 10.1542/peds.2014-2742. Erratum in: *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):782. doi: 10.1542/peds.2015-2862. PMID: 25349312.
7. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, Zampogna S, Carnielli VP, Favilli S, Ruggieri M, Perri D, Di Mauro G, Gattinara GC, D'Avino A, Becherucci P, Prete A, Zampino G, Lanari M, Biban P, Manzoni P, Esposito S, Corsello G, Baraldi E. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr*. 2023 Feb 10;49(1):19. doi: 10.1186/s13052-022-01392-6. PMID: 36765418; PMCID: PMC9912214.
8. Keim G, Nishisaki A. Improving Noninvasive Ventilation for Bronchiolitis: It Is Here to Stay! *Pediatr Crit Care Med*. 2024 Mar 1;25(3):274-275. doi: 10.1097/PCC.0000000000003435. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38451798; PMCID: PMC11031121.
9. Johnson I, Bridges K, Cleaver R, Malek R, Cross M, Cunningham S, Cathie K, Lyttle MD, Mitting R, Mouncey P, Roland D, Turner S, Onyimadu O, Petrou S, Quantrill D, Chadwick K, Janani L, Ramnarayan P. Protocol for a Group-Sequential Two-Stratum Multi-center Open-Label Randomized Clinical Trial of Respiratory Support in Infants With Acute Bronchiolitis: Breathing Assistance in Children With Bronchiolitis (BACHb). *Pediatr Crit Care Med*. 2025 Oct 1;26(10):e1275-e1285. doi: 10.1097/PCC.0000000000003813. Epub 2025 Aug 14. PMID: 40810583; PMCID: PMC12502951.
10. Borgi A, Louati A, Ghali N, Hajji A, Ayari A, Bouziri A, Hssairi M, Menif K, Benjaballah N. High flow nasal cannula therapy versus continuous positive airway pressure and nasal positive pressure ventilation in infants with severe bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pan Afr Med J*. 2021 Nov 3;40:133. doi: 10.11604/pamj.2021.40.133.30350. PMID: 34909101; PMCID: PMC8641623.

**Honcharuk Liudmyla,**  
*PhD in Medical Sciences, Associate Professor*  
*Department of Internal Medicine;*  
**Nykyforets Sofiia,**  
*4 th year student of 7 group*  
*Bukovinian State Medical University*  
**Chumak Roman,**  
*4 th year student of 7 group*  
*Bukovinian State Medical University*  
**Beiresh Liudwik,**  
*4 th year student of 7 group*  
*Bukovinian State Medical University*  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18876658>

## SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATO: CURRENT CONCEPTS ON PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT.

### **Abstract:**

*This article examines systemic lupus erythematosus as a chronic multisystemic autoimmune disease with complex etiology, pathogenesis, and clinical features. The main risk factors, triggers contributing to the development of the disease are described. Special attention is focused on the mechanism of violation of immune tolerance, the formation of autoantibodies and immune complexes, which leads to damage to vital organs. Statistical data on prevalence and genetic predisposition are given. The role of hormonal and environmental influences on the health of people at risk has been studied.*

**Key words:** *systemic lupus erythematosus, autoantibodies, immune complexes, lupus nephritis, immunosuppression.*

**Materials and methods:** An analysis of modern literary sources on rheumatology, clinical immunology and internal medicine, as well as international recommendations on the diagnosis and treatment of SLE, was carried out. We conducted a literature review based on articles published in Pub Med databases over the past 10 years. The method of generalization, systematization and comparative analysis of data was used.

**Purpose:** To get acquainted with the current data on the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment and prognosis of systemic lupus erythematosus.

**Relevance:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease characterized by various types of autoantibodies. Also, numerous severe clinical manifestations requiring both diagnosis and treatment due to various symptoms and potentially life-threatening pathophysiology of systemic lupus erythematosus in critical organs. Interest in SLE has increased in recent decades due to advances in diagnosis and therapy, as well as increasing awareness among patients and the general public. SLE is one of the most significant problems in rheumatology practice today due to the complexity of diagnosis, multifaceted clinical picture, multiple manifestations and long-term immunosuppressive therapy. Systemic lupus erythematosus is a connective tissue disease that produces autoantibodies to the body's own cells. The term "lupus" first appeared in medical conversation in the 19th century, when doctors discovered characteristic skin changes resembling erythematous rashes on the face, similar to wolf bites. It is known that not only the skin, but also internal organs can be involved in the disease, which is why the word "systemic" appears in the literature. SLE was first

described in brief detail by the French dermatologist P. Kaposi and the German doctor M. Hebra. In the 20th century - with the advent of immunology - advances identified the autoimmune aspects of the disease, significantly increasing knowledge of its pathogenesis. Systemic lupus erythematosus is present in 70% of patients aged 14 to 60 years, peak incidence between 14 and 25 years, more common in women than in men (8:1; 10:1). There are 500,000 people with systemic lupus erythematosus in Europe and 250,000 people in the United States. The mortality rate from systemic lupus erythematosus is three times higher than in the general population. The role of multiple risk factors in the etiology of SLE is unknown. Genetic predisposition, exposure to external factors (ultraviolet radiation, infections, certain medications) and hormonal changes are identified as the main causes of this disease. In addition, heredity also plays a role, as there is an increased risk of lupus in families with a history of SLE or other autoimmune diseases [1,2]. It is interesting that women get sick 6-10 times more often than men. Approximately 2/3 of diseases occur in the age group of 16-55 years. At the beginning of the disease, the symptoms may be poor. Common symptoms or symptoms within a single system or organ often predominate. Course with periods of exacerbations and remissions — 10-40% of patients have long (>1 year) remissions or periods without exacerbations, but ≈70% of patients develop an exacerbation despite achieving initial remission or low disease activity. SLE tends to be more severe in men and teenagers, but the course is milder in older people [3]. Men get sick less often, and the manifestation of SLE is much more aggressive. There is a so-called "genetic threshold" concept (or the Carter

threshold model), which is based on the fact that men need a higher genetic risk and deeper T-cell DNA demethylation for the disease to develop at all. For the development of a multifactorial disease like SLE, the body must accumulate a certain "critical mass" of risk factors. Since the male sex is biologically more "protected" from lupus (due to the absence of a second X chromosome and the influence of testosterone), this threshold for them is much higher than for women. Since the disease breaks through a high defense barrier, it usually manifests itself in its most aggressive form. This explains the high frequency of kidney damage (lupus-nephritis), thrombosis and severe hematological disorders in men [6].

The etiology of SLE is complex. 1. Genetic factors, previous studies have established an association of SLE with certain alleles of the HLA system (in particular, HLA-DR2 and HLA-DR3). First-degree relatives have an increased risk of the disease. Also, a false positive reaction of Wasserman increases the risk of developing the disease. Systemic lupus erythematosus tends to develop with inherited deficiency of C1, C2, C4. In systemic lupus erythematosus, the presence of HLA-A1, B8, DR2, DR3 antigens is more often known than in the general population. The idea of genetic determination of the disease is confirmed by the fact that HLA antigens in patients are homologous and are usually found at a low or moderate level (HLA-DR2, DR3). The risk of the disease is particularly high in people with HLA A1, B8 and DR3 haplotypes. Support for this hypothesis is that as much as one twin develops the disease, it doubles the risk of SLE in the other twin. One parent has this rare disease in 5% of children with SLE. However, no gene that causes SLE has yet been identified. Genetic factors in immunity (lack of lymphocyte suppressor function), complement and related tissue structure, lysosomal cell structures, etc. help in its development [2]. 2. The role of sex hormones in the development of SLE attracts attention, since the disease occurs much more often in women of reproductive age (the ratio of women to men is ~9:1), which indicates the involvement of estrogens in pro-autoimmune responses. Symptoms of the disease appear during puberty, higher expression of estrogen and prolactin (pregnancy, childbirth, abortion), decreased levels of androgens in the blood. In men, hormonal protection is almost absent, because testosterone has a moderate immunosuppressive effect, while estrogen stimulates the immune response [5]. 3. Exogenous factors include: insolation (ultraviolet radiation); viral infections (for example, Epstein-Barr virus); certain drugs (more than 70 drugs, most often hydralazine, procainamide, phenothiazine, phenytoin, isoniazid, penicillamine, methyl-dopa) and hormones for replacement therapy, oral contraceptives (hydralazine, procainamide, isoniazid) [2,6].

4. Environmental factors: silicone, organic solvents, smoking, Epstein-Barr virus, endogenous and exogenous retroviruses, bacteria.

5. Nutritional factors antioxidants, PUFA have a protective effect, while dietary fat worsens the disease.

6. Psychological stress and trauma in about 15% of patients [4].

There are two main forms of SLE - idiopathic (the most common) and drug-induced (a reversible clinical and laboratory phenomenon caused by the use of certain drugs: procainamide, isoniazid, hydralazine, minocycline, phenytoin, D-penicillamine).

Course option: acute; subacute; primary-chronic; relapsing polyarthritis; discoid lupus syndrome; Raynaud's syndrome; Werlhof syndrome; Sjogren's syndrome; antiphospholipid syndrome. Process activity level: absent (0); minimal (1); moderate (II); high (III) [6,7].

The pathogenesis of the disease lies in the violation of immune tolerance, which leads to the production of autoantibodies (especially antinuclear), which attack the body's own cells. Inflammation and organ damage occurs when immune complexes are formed and deposited in tissues. Several components of the immune system are involved in this process, including B and T lymphocytes, cytokines, and complement factors. A key link in pathogenesis is a violation of immunological tolerance to one's own antigens. Hyperactivity of B-lymphocytes in the presence of SLE leads to increased production of autoantibodies.

The main mechanisms of SLE pathogenesis: 1. Formation of autoantibodies (especially to double-stranded DNA, histones, Sm antigen). 2. Formation of circulating immune complexes. 3. Deposition of immune complexes in tissues. 4. Complement activation. 5. Inflammation and organ damage. In addition, two interrelated processes are important in the pathogenesis of SLE: 1) at the early stage of the disease, polyclonal (B-cell) activation of immunity prevails, later — antigen-specific (T-cell) immune reactions; 2) the fundamental immune disorder underlying SLE — congenital or induced defects in programmed cell death (apoptosis) [6].

Pathomorphology. With SLE, it is possible to damage most organs and tissues of the body. The pathological process is characterized by 4 main types of histological changes, which are observed in various combinations in most of the affected organs. These include fibrinoid changes, sclerosis, hematoxylin bodies, and vascular changes.

1. Fibrinoid changes are characterized by the presence of acellular material with pronounced eosinophilia, which has the form of threads or bundles and looks like fibrin. It is believed that the occurrence of these changes is caused by damage to the main substance of the connective tissue due to the deposition of plasma. Weakly pronounced inflammatory infiltrates, consisting mainly of lymphocytes and plasma cells, form around the areas that have undergone fibrinoid changes. Such an inflammatory reaction is more pronounced in the serous membranes after the deposition of fibrin.

2. As a result of a chronic inflammatory reaction around the fibrin deposition, thickening of collagen fibers, an increase in the number of fibroblasts, and the growth of connective tissue are noted. The changes are most pronounced in the spleen, where fibrous tissue forming around the splenic arteries in the form of concentric circles causes the appearance of the "onion

skin" phenomenon, one of the two signs almost pathognomonic for SLE.

3. Another characteristic feature of SLE is hematoxylin bodies (according to electron microscopy, a degradation product of cell nuclei), which, according to the classic description, are approximately the size of a nucleus, are round-oval in shape, structureless, their density is less than that of a normal nucleus, and when stained with hematoxylin-eosin, they acquire a purple to pinkish-blue color. Probably, they are identical to the inclusions found in LE-cells.

4. Widespread damage to arterioles and capillaries more than any other changes contributes to the appearance of the clinical picture of SLE. In the intima, fibrinoid changes develop, accompanied by a narrowing of the lumen of the vessel, which is also facilitated by the formation of collagen. Thickening of the endothelial layer of small arterioles and other vessels is almost always noted. Despite these changes, thrombosis is relatively rare [10].

Clinic. Initial symptoms may include malaise, fever, arthralgia, or myalgia in most people.

Lesions of the skin and mucous membranes: 1) acute cutaneous form of lupus erythematosus — in 60–80% of patients with SLE; limited lupus erythematosus — erythema on the face in the form of a butterfly, in addition to the cheeks and the back of the nose, changes can be localized on the forehead, around the eyes, in the neck and décolleté area, which are intensified under the influence of sunlight; photosensitization usually manifests itself within 24 hours after exposure, changes persist for a long time, may take the form of generalized (affecting other open areas of the body) erythematous, maculopapular changes, blisters or mimic toxic epidermal necrolysis; in the active phase of the disease, erosions of the mucous membrane of the oral cavity or nose often occur 2) subacute cutaneous lupus erythematosus — in ≈20% of patients with SLE, changes intensify or occur under the influence of sunlight, in the form of ring-shaped, often convex rashes with depigmentation in the center, or papular rashes with scales (psoriasis-like), usually on the neck, shoulders, chest; they do not leave scars, but pigmentation disorders and telangiectasia may be observed 3) chronic cutaneous lupus erythematosus (discoid lupus) — most often limited to skin lesions, although it develops in ≈25% of patients with SLE; discoid changes most often on the skin of the scalp, face, neck and auricles, leave deforming scars 4) other non-specific dermatological changes — including baldness and hair thinning, papular myxedema, focal skin atrophy, pustular rashes 5) vascular lesions — most often occur as a result of vasculitis and/or microthrombosis; Raynaud's phenomenon (in 15–40% of patients), reticular liver, ulcers, necrosis, urticaria, palmar erythema, telangiectasias of the nail ridges, erythromelalgia, "petechiae" that resemble a sliver under the nail (actually microthrombosis), Osler's nodules and Janeway's spots [3-7].

Damage to the musculoskeletal system: pain in the joints and/or muscles (migrating, variable in nature, mainly in the joints of the hands and knee joints; in >2/3 patients), arthritis and/or myositis (rarely), tendinitis and tendovaginitis; mostly, the disease does not lead to

damage to joint structures and the formation of deformations (a rare form with deformation of the joints, but in contrast to RA without erosions — Jaccoud arthropathy); osteoporosis, aseptic osteonecrosis [8].

Kidney damage (lupus nephropathy): deviations in the urine analysis (apparent lupus nephropathy) are noted in ≈50% of patients, develop mainly due to the deposition of immune complexes in the kidneys; can occur in the form of chronic glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, which can lead to nephritic syndrome, interstitial nephritis with tubulopathy, which can occur in the form of distal tubular acidosis, often with hyperkalemia [9].

Damage to the respiratory system: dry or exudative pleurisy (in ≈50% of patients), rarely acute lymphocytic interstitial pneumonitis (mortality up to 50%; patients who survive develop severe ventilatory failure of the restrictive type), diffuse alveolar hemorrhage, chronic interstitial fibrosis of the lungs, pulmonary hypertension. Pulmonary complications of immunosuppressive therapy should be remembered: infectious pneumonia, interstitial changes induced by cyclophosphamide [11]. Damage to the cardiovascular system: exudative pericarditis (in ≈50% of patients; rarely chronic, recurrent), valvular changes with moderate dysfunction and non-infectious endocarditis (Libman-Sachs), myocarditis (rarely; usually asymptomatic, mainly diagnosed by finding a violation of general contractility during an echocardiographic examination in patients with unexplained tachycardia or nonspecific changes in the ST interval and wave T; the consequence may be conduction disturbances); arterial hypertension (as a result of kidney damage or as a complication of corticotherapy), increased risk of early development of atherosclerosis and coronary disease [12].

Damage to the nervous system (neuropsychiatric lupus): in 30–40% of patients 1) often (5–15%) — cerebrovascular events (including transient ischemic attack or ischemic stroke [>80%], hemorrhagic stroke, multifocal changes, thrombosis of veins of the dura mater), epileptic seizures; 2) rarely (1–5%) — severe impairment of cognitive functions, depression, acute disturbances of consciousness and changes in the peripheral nervous system (poly- and mononeuropathy, myasthenia, Guillain-Barré syndrome, plexopathy); 3) very rarely (<1%) — psychotic symptoms, myelopathy, chorea, neuropathies of the cranial nerves, including inflammation and ischemic neuropathy of the optic nerve, aseptic meningitis. Symptoms can be caused by secondary infections, metabolic disorders in SLE, accompanying antiphospholipid syndrome, unwanted effects of the used drugs (mainly HA) [13].

Hematological symptoms: lymphadenopathy (in ≈50% of patients; usually cervical, axillary and inguinal lymph nodes; mostly soft, painless, mobile, up to several centimeters), splenomegaly, secondary thrombotic thrombocytopenic purpura (rare) [14].

Gastrointestinal tract lesions (in 25–40% of patients): swallowing disorders (rarely, usually due to esophageal motility disorders), hepatomegaly (in ≈1/2 patients; may be a manifestation of autoimmune inflammation), aseptic peritonitis, vasculitis/thrombosis

of mesenteric vessels, pancreatic vessels may develop [3-7].

Diagnosis of SLE is carried out on the basis of complex clinical, laboratory and instrumental data. Two global diagnostic criteria apply, including the American College of Rheumatology (ACR) and EULAR/ACR criteria. Basic laboratory markers include antinuclear antibodies (ANA), anti-dsDNA, anti-cardiolipin antibodies, and reduced complement levels. Diagnostic criteria of the disease are divided into major and minor:

Major diagnostic criteria: 1) "Butterfly-shaped" rash on the face. 2) Lupus-nephritis. 3) Lupus pneumonitis. 4) LE cells in the blood (usually absent; up to 5 per 1000 leukocytes — single; 5–10 per 1000 leukocytes — moderate; >10 — large). 5) Antinuclear factor in high titer. 6) Werlhof's autoimmune syndrome. 7) Coombs-positive hemolytic anemia. 8) Lupus arthritis. 9) Hematoxylin bodies in biopsy material: swollen nuclei of dead cells with lysed chromatin. 10.) Characteristic pathomorphological changes in the removed spleen [4,15].

Minor diagnostic criteria: 1) Fever > 37.5 °C for several days. 2) Weight loss of 5 kg in a short time. 3) Capillaritis on the fingers. 4) Non-specific skin syndrome (erythema multiforme, urticaria). 5) Polyserositis: pleurisy, pericarditis. 6) Lymphadenopathy, hepatosplenomegaly. 7) Myocarditis. 8) Damage to the central nervous system, polyneuritis. 9) Polymyositis, polymyalgia, Raynaud's syndrome. 10) Increased ESR (>20 mm/h). 11) Leukopenia, anemia, thrombocytopenia. 12) Hypergammaglobulinemia. 13) Antinuclear factor in a low titer. 14) Free LE bodies. Wasserman's consistently positive reaction. 15) Modified thromboelastogram. 16) Anti-DNA: antibodies to native DNA in high titer. 17) Anti-Sm: presence of antibodies to Sm nuclear antigen. 18) Detection of antiphospholipid antibodies [4,15].

The diagnosis of systemic lupus erythematosus is made by a combination of three major signs (the presence of a "butterfly", LE cells in large numbers or antinuclear factor in a high titer, hematoxylin bodies). In the presence of only minor symptoms or a combination of minor symptoms with lupus-arthritis, the diagnosis of systemic lupus erythematosus is considered possible [4,15]

More precisely, systemic lupus erythematosus is characterized by the following laboratory indicators: 1) LE cells are neutrophilic granulocytes, which are fragments of the nuclei of affected cells and contain phagocytic inclusions; are colored homogeneously in purple-orange color (detected in 70–80% of patients); 2) antinuclear antibodies (in 95% of patients) are of particular importance when antibodies to native double-helical DNA (in 50% of cases), to single-helical DNA (in 60–70%), to histones (in 70%), to Sm-antigen (in 30–40%), to SSB (in 15%) to Sci-70 (in less than 5% of cases) are detected (Table 6.48); 3) antibodies to ASE-1 (SSKDa-nucleolar autoantigen, the frequency of detection of which is the same as the presence of antibodies to double-helical DNA, but the presence of antibodies to dsDNA is mainly associated with kidney lesions, and the detection of antibodies to ASE-1 — with

the presence of polyserositis); 4) antinuclear factor — detection of antibodies to the entire cell nucleus. This indicator has little diagnostic value, as it is positive for rheumatism, infectious diseases, leprosy, and tuberculosis. This test is informative only with high titers (1:1000 and more) and with a characteristic peripheral and homogeneous glow; 5) an increase in the content of CIC, cryoprecipitates in blood serum; 6) rheumatoid factor in low titers (in 5–10% of patients); 7) antibodies to leukocytes (granulocytes, B- and T-lymphocytes), the level of IgG and IgM in blood serum is increased, and the level of IgA is often reduced; 8) antibodies to platelets (their presence is possible in the absence of thrombocytopenia); 9) Wasserman's reaction is often positive [4,15].

The current strategy for treating SLE involves an individualized, pathogenetically based approach with the use of antimalarial drugs, glucocorticosteroids, immunosuppressants, and biological therapy. Optimization of doses of glucocorticosteroids, control of disease activity, prevention of exacerbations and minimization of drug complications are key principles of patient management [16].

**Conclusion:** Thus, a modern review of the problem of SLE demonstrates significant progress in understanding the pathogenesis and approaches to treatment, but emphasizes the need for further fundamental and clinical research aimed at increasing the effectiveness of therapy, reducing the frequency of complications and improving the quality of life of patients.

#### Список використаної літератури:

1. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988 Apr;14(1):1-14.
2. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Nov 1;56(11):1945-1961.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78(6):736-745.
4. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Sep;78(9):1151-1159.
5. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Dec;65(6):e179-93.
6. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Jun;27(3):391-404.
7. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socio-economic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Oct;12(10):605-20.
8. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019 Jun 8;393(10188):2332-2343.

9. Parodis I, Rovin BH, Tektonidou MG, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2025 Sep 25;11(1):69.
10. Gonzalez-Suarez ML, Waheed AA, Andrews DM, et al. Lupus vasculopathy: Diagnostic, pathogenetic and therapeutic considerations. *Lupus*. 2014 Apr;23(4):421-7.
11. Bendstrup E, Lynn E, Troldborg A. Systemic Lupus Erythematosus-related Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2024 Jun;45(3):386-396
12. Vyas V, Vyas V, Sharma A, Kumar PA. Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Cardiovasc Med*. 2025 Nov 21;26(11):42760.
13. Rice-Canetto TE, Joshi SJ, Kyan KA, Siddiqi J. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Jun 4;16(6):e61678.
14. Yuce Inel T, Uslu S, Demirci Yildirim T, et al. Hematologic Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features and Prognostic Implications in a Hematology-Referred Cohort. *J Clin Med*. 2025 Oct 16;14(20):7304.
15. Lam NV, Brown JA, Sharma R. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2023 Apr;107(4):383-395.
16. Katarzyna PB, Wiktor S, Ewa D, Piotr L. Current treatment of systemic lupus erythematosus: a clinician's perspective. *Rheumatol Int*. 2023 Aug;43(8):1395-1407.

**Опасць Мар'яна Федорівна**  
студентка 5 курсу, спеціальність 222 "Медицина"  
**Давиденко Оксана Миколаївна**  
доцент, кандидат медичних наук,  
доцент закладу вищої освіти кафедри інфекційних хвороб та епідеміології  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18890416>

## ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ В І С: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СКРИНІНГУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ У ГРУПАХ РИЗИКУ

**Opacts Mariana Fedorivna**  
5th year student, specialty 222 "Medicine"  
**Davydenko Oksana Mykolaivna**  
PhD MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## VIRAL HEPATITIS B AND C: MODERN APPROACHES TO SCREENING, TREATMENT AND PREVENTION IN HIGH-RISK GROUPS

### **Анотація.**

Вірусні гепатити В і С залишаються одними з провідних причин хронічних захворювань печінки, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми у світі. Незважаючи на значний прогрес у сфері діагностики та противірусної терапії, глобальний тягар інфекції залишається високим, особливо серед груп підвищеного ризику. Своєчасний скринінг є ключовим елементом стратегії елімінації гепатитів, оскільки значна частина інфікованих осіб тривалий час не має клінічних проявів. Сучасні підходи до лікування хронічного гепатиту В спрямовані на тривалу вірусну супресію та профілактику прогресування фіброзу, тоді як терапія гепатиту С базується на застосуванні прямих противірусних препаратів із високою ефективністю ерадикації вірусу. Особлива увага приділяється пацієнтам із коінфекціями, вагітним жінкам, людям, які вживають ін'єкційні наркотики, медичним працівникам та особам, що перебувають у місцях позбавлення волі. Профілактичні заходи включають вакцинацію проти гепатиту В, профілактику вертикальної передачі, програми зменшення шкоди та контроль безпеки медичних маніпуляцій. Комплексний підхід до скринінгу, лікування та профілактики дозволяє значно знизити рівень ускладнень і смертності.

### **Abstract.**

Viral hepatitis B and C remain among the leading causes of chronic liver disease, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma worldwide. Despite significant advances in diagnostics and antiviral therapy, the global burden of infection remains substantial, particularly among high-risk populations. Early screening plays a crucial role in elimination strategies, as many infected individuals remain asymptomatic for years. Modern management of chronic hepatitis B focuses on long-term viral suppression and prevention of fibrosis progression, whereas hepatitis C treatment is based on direct-acting antiviral agents with high rates of viral eradication. Special attention is given to patients with coinfections, pregnant women, people who inject drugs, healthcare workers, and incarcerated individuals. Preventive strategies include hepatitis B vaccination, prevention of vertical transmission, harm reduction programs, and ensuring safe medical practices. A comprehensive approach to screening, treatment, and prevention significantly reduces complications and mortality.

**Ключові слова:** вірусний гепатит В, вірусний гепатит С, скринінг, прями противірусні препарати, вакцинація, групи ризику, профілактика, хронічний гепатит, цироз, гепатоцелюлярна карцинома.

**Key words:** hepatitis B virus, hepatitis C virus, screening, direct-acting antivirals, vaccination, high-risk groups, prevention, chronic hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

Вірусні гепатити В (HBV) і С (HCV) залишаються однією з найбільш значущих глобальних проблем охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 250 мільйонів осіб у світі живуть із хронічною інфекцією HBV і близько 58–60 мільйонів — із хронічним HCV, що щорічно призводить до понад мільйона випадків смерті внаслідок цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [1]. Незважаючи на впровадження ефектив-

них методів профілактики та лікування, значна частина інфікованих осіб залишається не діагностованою, що ускладнює реалізацію глобальної стратегії елімінації вірусних гепатитів до 2030 року [2].

Особливістю HBV та HCV є їхня здатність тривалий час перебігати безсимптомно. У більшості випадків гостра фаза інфекції або має мінімальні клінічні прояви, або взагалі не діагностується, тоді як патологічний процес у печінці прогресує по-

вільно, формуючи фіброз, цироз та підвищуючи ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [3]. Саме тому сучасні підходи роблять акцент на активному виявленні інфекції шляхом скринінгу, особливо серед груп підвищеного ризику.

HBV передається переважно парентеральним, статевим та вертикальним шляхами. У регіонах із високою ендемічністю основним механізмом є перинатальна передача від матері до дитини [4]. HCV найчастіше передається через контакт із інфікованою кров'ю, зокрема серед осіб, які вживають ін'єкційні наркотики, а також під час медичних процедур за умов недотримання стандартів інфекційного контролю [5].

До груп підвищеного ризику інфікування належать:

- особи, які вживають ін'єкційні наркотики;
- пацієнти, які перебувають на гемодіалізі;
- люди, які живуть із ВІЛ;
- чоловіки, які мають секс із чоловіками;
- медичні працівники;
- особи, які перебувають у місцях позбавлення волі;
- новонароджені від матерів із HBV-інфекцією [6].

У цих популяціях рівень поширеності інфекції значно перевищує середньопопуляційні показники, що обґрунтовує необхідність цільових скринінгових програм [7].

Скринінг вірусних гепатитів є ключовим компонентом стратегії раннього виявлення та своєчасного початку лікування. Для діагностики HBV використовують визначення HBsAg, антитіл до HBc та HBV-ДНК у разі підтвердження активної інфекції [8]. Для HCV первинним тестом є визначення антитіл до HCV, після чого проводиться підтвердження шляхом виявлення HCV-РНК методом ПЛР [9].

Сучасні рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) рекомендують універсальний одноразовий скринінг дорослого населення, а також регулярне тестування осіб із груп ризику [10,11]. Особлива увага приділяється вагітним жінкам, оскільки своєчасне виявлення HBV дозволяє запобігти вертикальній передачі шляхом проведення імунопрофілактики новонародженого [12].

Розвиток швидких тестів та децентралізованих моделей діагностики сприяє підвищенню доступності обстеження серед уразливих груп населення [13]. Інтеграція тестування на вірусні гепатити з програмами ВІЛ-скринінгу та службами зменшення шкоди довела свою ефективність у підвищенні рівня виявлення нових випадків [14].

Після встановлення діагнозу важливо визначити стадію ураження печінки. Сучасні підходи передбачають використання неінвазивних методів оцінки фіброзу, зокрема еластографії та серологічних індексів (FIB-4, APRI), що дозволяє мінімізувати потребу в біопсії печінки [15]. Ступінь фіброзу є вирішальним фактором для визначення тактики лікування та прогнозу захворювання [16].

Лікування хронічного гепатиту В (ХГВ) має на меті довготривалу супресію вірусної реплікації, зниження запальної активності в печінці, запобігання прогресуванню фіброзу, розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Повної ерадикації вірусу досягти практично неможливо через збереження ковалентно замкненої кільцевої ДНК (cccDNA) у гепатоцитах, що визначає хронічний перебіг інфекції [17].

Сучасні міжнародні рекомендації визначають показання до початку терапії на підставі рівня HBV-ДНК, активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та ступеня фіброзу печінки [18]. Основу лікування становлять нуклеозидні та нуклеотидні аналоги з високим бар'єром до резистентності — ентекавір та тенофовір (у формах тенофовіру дизопроксилу фумарату або тенофовіру алафенаміду) [19]. Ці препарати демонструють високу ефективність у досягненні вірусної супресії, сприяють регресу фіброзу та знижують ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [20].

Тенофовір алафенамід характеризується кращим профілем безпеки щодо ниркової функції та мінеральної щільності кісткової тканини порівняно з тенофовіром дизопроксилем, що має значення для пацієнтів похилого віку та осіб із супутньою патологією [21]. Лікування ХГВ у більшості випадків є довготривалим, часто пожиттєвим, особливо у пацієнтів із цирозом або високим ризиком реактивації вірусу [22].

Перспективними напрямками є розробка нових терапевтичних стратегій, спрямованих на функціональне вилікування, тобто досягнення втрати HBsAg. Досліджуються інгібітори входу вірусу, РНК-інтерференція, імуномодуючі препарати та терапевтичні вакцини, однак вони поки що перебувають на стадії клінічних досліджень [23].

На відміну від HBV, гепатит С у більшості випадків піддається повному вилікуванню завдяки застосуванню прямих противірусних препаратів (ППП). Впровадження безінтерферонових схем лікування стало революційним етапом у гепатології. Сучасні комбіновані режими (софосбувір/велпатасвір, глекапревір/пібрентасвір та інші) забезпечують стійку вірусологічну відповідь у понад 95 % пацієнтів незалежно від генотипу вірусу [24].

ППП характеризуються короткою тривалістю лікування (8–12 тижнів), доброю переносимістю та мінімальною кількістю побічних ефектів. Це дозволило значно розширити доступ до терапії та впровадити стратегію «лікування для всіх», рекомендовану міжнародними настановами [25]. Особливо важливим є лікування пацієнтів із компенсованим і декомпенсованим цирозом, а також осіб із коінфекцією ВІЛ, оскільки ерадикація HCV суттєво знижує ризик печінкової декомпенсації та смертності [25].

Особи, які вживають ін'єкційні наркотики, є основною групою передачі HCV у багатьох країнах. Раніше існували обмеження щодо лікування цієї категорії пацієнтів через побоювання низької прихильності, однак сучасні дослідження довели ви-

соку ефективність ППП за умови інтегрованого підходу та програм зменшення шкоди [7]. Комбінація замісної підтримувальної терапії, обміну шприців і доступного тестування суттєво знижує рівень нових інфекцій.

Коінфекція ВІЛ/НВВ або ВІЛ/НСВ прискорює прогресування фіброзу та підвищує ризик цирозу. Тенофовір є компонентом антиретровірусної терапії, що одночасно пригнічує НВВ [19]. При коінфекції ВІЛ/НСВ лікування ППП є високоєфективним і не поступається результатам у ВІЛ-негативних осіб [24].

Скринінг на НВВ є обов'язковим під час вагітності. У жінок із високим вірусним навантаженням у третьому триместрі рекомендовано застосування тенофовіру з метою зниження ризику вертикальної передачі [12]. Новонародженим вводять специфічний імуноглобулін та першу дозу вакцини проти НВВ у перші 24 години життя, що значно знижує ризик інфікування.

Щодо НСВ, універсальний скринінг вагітних також набуває поширення, проте застосування ППП під час вагітності поки що обмежене через недостатню доказову базу безпеки.

Поширеність НВВ і НСВ у пенітенціарних установах суттєво перевищує середню в популяції. Організація систематичного тестування та лікування в цих умовах є важливою складовою національних програм елімінації [14].

Вакцинація проти гепатиту В є одним із найбільш ефективних профілактичних заходів. Вона забезпечує тривалий імунітет і входить до національних календарів щеплень більшості країн світу [4]. Розширення охоплення вакцинацією, особливо серед новонароджених, суттєво зменшило поширеність НВВ у молодших вікових групах.

Профілактика НСВ ґрунтується на заходах інфекційного контролю, безпечному проведенні медичних маніпуляцій, тестуванні донорської крові та впровадженні програм зменшення шкоди [5]. Відсутність вакцини проти НСВ підкреслює важливість активного скринінгу та лікування як інструменту переривання передачі вірусу.

Глобальна стратегія ВООЗ передбачає зниження нових випадків інфекції на 90 % і смертності на 65 % до 2030 року. Досягнення цих показників можливе лише за умов поєднання масового тестування, доступного лікування та широких профілактичних програм [2].

Завдяки впровадженню сучасних терапевтичних підходів, розвитку неінвазивної діагностики, розширенню доступу до ППП та активній вакцинації проти НВВ створено реальні передумови для глобальної елімінації вірусних гепатитів як загрози громадському здоров'ю [25].

#### **Висновок**

Вірусні гепатити В і С залишаються одними з провідних причин хронічних захворювань печінки та передчасної смертності у світі. Сучасні підходи до скринінгу передбачають як універсальне тестування дорослого населення, так і цільові програми

для груп підвищеного ризику. Лікування хронічного гепатиту В базується на тривалій вірусній супресії із застосуванням препаратів із високим бар'єром до резистентності, тоді як терапія гепатиту С за допомогою прямих противірусних засобів дозволяє досягати майже повноговилікування. Вакцинація проти НВВ, профілактика вертикальної передачі та програми зменшення шкоди є ключовими інструментами запобігання поширенню інфекції. Комплексний, міждисциплінарний та популяційно орієнтований підхід створює реальні передумови для досягнення глобальної елімінації вірусних гепатитів.

#### **Список використаних джерел**

1. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva: WHO; 2017.
2. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2022–2030. Geneva: WHO; 2022.
3. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis B virus infection in 2016. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(6):383–403.
4. Terrault N.A., Lok A.S., McMahon B.J. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560–1599.
5. Grebely J., Dore G.J. Prevention of hepatitis C virus in people who inject drugs. *Clin Infect Dis.* 2017;65(1):S65–S72.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B and C epidemiology in key populations. Stockholm; 2021.
7. Trickey A., Fraser H., Lim A.G. et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(6):435–444.
8. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on hepatitis B. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398.
9. EASL. Clinical Practice Guidelines: hepatitis C. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170–1218.
10. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults. *JAMA.* 2020;324(23):2415–2422.
11. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults. *JAMA.* 2020;323(10):970–975.
12. Pan C.Q., Duan Z., Dai E. et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med.* 2016;374:2324–2334.
13. Easterbrook P., Luhmann N., Newman M. et al. Simplified service delivery for hepatitis testing and treatment. *Clin Liver Dis.* 2019;13(3):66–70.
14. Dolan K., Wirtz A.L., Moazen B. et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners. *Lancet.* 2016;388:1089–1102.
15. European Association for Study of Liver. Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity. *J Hepatol.* 2021;75(3):659–689.
16. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N. et al. Development of a simple noninvasive index (FIB-4). *Hepatology.* 2016;64(2):535–545.

17. Revall P.A., Chisari F.V., Block J.M. et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(7):545–558.
18. Terrault N.A., Bzowej N.H., Chang K.M. et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2018;67(4):1560–1599.
19. Buti M., Riveiro-Barciela M., Esteban R. Long-term safety and efficacy of nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol.* 2018;69(2):473–484.
20. Papatheodoridis G.V., Chan H.L., Hansen B.E. et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2016;64(4):800–806.
21. Agarwal K., Brunetto M., Seto W.K. et al. Safety and efficacy of tenofovir alafenamide vs tenofovir disoproxil fumarate. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(7):513–523.
22. Lampertico P., Agarwal K., Berg T. et al. EASL 2017 hepatitis B treatment guidelines update. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398.
23. Yuen M.F., Chen D.S., Dusheiko G.M. et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18035.
24. Feld J.J., Jacobson I.M., Hézode C. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2599–2607.
25. World Health Organization. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection. Geneva: WHO; 2022.

*Осовська Зінаїда Олегівна*

*Здобувач вищої медичної освіти, 5 рік навчання  
Буковинський державний медичний університет  
Чернівці, Україна.*

*Кафедра інфекційних хвороб та епідеміології  
науковий керівник- к.мед.н., доцент*

*Давиденко Оксана Миколаївна*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18890439>

## «КРАСНУХА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ: ВПЛИВ НА ПЛІД, УСКЛАДНЕННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА»

*Osovska Zinaida Olehivna  
Davydenko Oksana Mykolaivna*

### "RUBELLS DURING PREGNANCY: IMPACT ON THE FETUS, COMPLICATIONS AND PROPHYLAXIS"

#### **Анотація**

*У даній статті розглянуто проблему перебігу вагітності у жінок, які під час гестації перенесли гостре вірусне інфекційне захворювання-краснуху. Проаналізовано потенційні ризики та наслідки цього захворювання для матері та плода. Інфікування вірусом краснухи у першому триместрі вагітності значно підвищує ризик виникнення синдрому вродженої краснухи, який характеризується серйозними вродженими вадами розвитку. У представленому дослідженні здійснена систематизація сучасних даних про вплив вірусу краснухи на плід, аналіз можливих ускладнень перебігу вагітності, а також розроблення рекомендацій щодо ефективних профілактичних заходів. У роботі розглянуті актуальні українські та міжнародні літературні джерела за останні п'ять років. Встановлено про вплив вірусу краснухи на плід, аналіз можливих ускладнень перебігу вагітності, а також розроблення рекомендацій щодо ефективних профілактичних заходів.*

#### **Abstract**

*This article examines the problem of the course of pregnancy in women who have suffered an acute viral infectious disease - rubella during gestation. The potential risks and consequences of this disease for the mother and fetus are analyzed. Infection with the rubella virus in the first trimester of pregnancy significantly increases the risk of congenital rubella syndrome, which is characterized by serious congenital malformations. The presented study systematizes modern data on the impact of the rubella virus on the fetus, analyzes possible complications of pregnancy, and develops recommendations for effective preventive measures. The paper reviews relevant Ukrainian and international literary sources over the past five years. The impact of the rubella virus on the fetus, analysis of possible complications during pregnancy, and development of recommendations for effective preventive measures have been established.*

**Keywords:** *rubella, pregnancy, congenital rubella syndrome, vaccination, prevention.*

**Ключові слова:** *краснуха, вагітність, синдром вродженої краснухи, вакцинація, профілактика.*

#### **Вступ**

Краснуха належить до антропонозних вірусних інфекцій, спричинених вірусом із роду Rubella virus, є гострим вірусним інфекційним захворюванням, яке зазвичай має доброякісний перебіг у дитячому та дорослому віці. Водночас інфікування під час вагітності, особливо в ранні терміни, асоціюється з високим ризиком тяжких вроджених уражень плода. Інфекція, спричинена вірусом краснухи, у першому триместрі вагітності може призводити до розвитку синдрому вродженої краснухи, що характеризується множинними вадами розвитку та високою перинатальною захворюваністю. Показано, що вакцинація жінок репродуктивного віку та ефективний епідеміологічний нагляд є ключовими чинниками зниження захворюваності на синдром вродженої краснухи.

#### **Актуальність**

Краснуха залишається актуальною медико-соціальною проблемою, незважаючи на наявність ефективної вакцини. Особливу небезпеку захворювання становить інфікування вагітних жінок, що може призводити до розвитку СВК, який

асоціюється з тяжкими вродженими вадами, інвалідизацією та високою смертністю немовлят. За даними ВОЗ, щороку у світі реєструються тисячі випадків, переважно в регіонах з недостатнім охопленням вакцинацією.

У сучасних умовах зниження рівня планової імунізації, міграційних процесів та воєнних дій (у тому числі в Україні) зростає ризик повторного поширення краснухи та спалахів інфекції. Тому вивчення етіології, епідеміології, клінічних наслідків та профілактики краснухи є надзвичайно актуальним для системи громадського здоров'я.

**Метою** дослідження є проведення аналізу сучасних наукових даних, щодо краснухи під час вагітності з її впливом на розвиток плода, особливо у першому триместрі. Сучасна профілактика краснухи спрямована насамперед на забезпечення широкого охоплення вакцинацією як серед дітей, так і серед жінок репродуктивного віку, які не мають імунітету. Важливо проводити ретельний скринінг щодо наявності антитіл до вірусу краснухи перед вагітністю, щоб запобігти можливим ускладненням. У разі від-

сутності імунітету рекомендується вакцинація заздалегідь (щонайменше за місяць до планованого зачаття). Завдяки обов'язковим програмам імунізації кількість випадків вродженого синдрому краснухи значно скоротилася в багатьох країнах світу, однак збереження високого рівня охоплення вакцинацією залишається ключовим завданням.

#### Матеріали та методи.

Проведено аналіз сучасних наукових публікацій, позиційних документів ВООЗ, CDC, ECDC, UNICEF, а також національних нормативних документів МОЗ України за 2021–2025 роки.

Використано такі методи: систематичний аналіз наукової літератури, порівняльний аналіз епідеміологічних даних, узагальнення результатів клінічних та популяційних досліджень, контент-аналіз стратегічних програм елімінації краснухи.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Збудником краснухи є вірус краснухи (Rubella virus), що належить до роду Rubivirus, родини Matonaviridae [7, 14, 17]. Це РНК-вмісний вірус, який має помірну стійкість у зовнішньому середовищі та швидко інактивується під дією дезінфекційних засобів [7,16]. Основним джерелом інфекції є хвора людина або безсимптомний носій [5, 7]. Передача відбувається переважно повітряно-крапельним шляхом, а також вертикально — від матері до плода під час вагітності [6, 8, 10]. Особливо небезпечним є інфікування у I триместрі, коли ризик ураження плода сягає 80–90% [6, 8, 10]. За даними ВООЗ та оглядових досліджень, інфікування матері на ранніх термінах гестації асоціюється з високим ризиком тяжких і часто незворотних уражень плода, включаючи вроджені вади серця, катаракту, сенсоневральну глухоту, ураження центральної нервової системи, затримку внутрішньоутробного розвитку, а також підвищений ризик самовільних викиднів і мертвонародження [1,6–8,10,11]. Клінічні спостереження підтверджують, що тяжкість ураження плода прямо залежить від терміну вагітності на момент інфікування, з максимальним ризиком у першому триместрі та зниженням частоти тяжких вад при інфікуванні на пізніших термінах, хоча повністю безпечного періоду не існує [8,10]. Наслідки CRS у новонароджених характеризуються мультисистемними ураженнями та мають довготривалий, часто інвалідизуючий характер, що підтверджується даними щодо персистенції вірусу у немовлят і глобальними оновленнями епідеміології CRS [6,9,12,21]. У стратегічних документах ВООЗ наголошується, що CRS є повністю запобіжним наслідком інфекції під час вагітності за умови ефективної імунопрофілактики та високого охоплення вакцинацією жінок репродуктивного віку [1,3,4,16,19,22].

Вірус краснухи поширюється переважно повітряно-крапельним шляхом та відзначається високим ступенем контагіозності [4]. Після зараження вірус починає розмножуватися в лімфоїдній тканині, спричиняючи віремію та проникаючи через плацентарний бар'єр [5].

Внутрішньоутробна інфекція плода спричиняє ураження клітин з інтенсивним поділом, порушення процесів органогенезу та тривалу присутність вірусу в тканинах плода [6].

Аналіз сучасних джерел показав, що вакцинація є найбільш ефективним методом профілактики

краснухи та СВК [1, 3, 4, 5, 16, 19]. Дворазове введення комбінованої вакцини (КПК) формує стійкий колективний імунітет; [1, 3, 16.] більшість випадків СВК пов'язані з відсутністю імунітету у жінок репродуктивного віку [6, 8, 10, 21]. Молекулярні методи діагностики (RT-PCR, генотипування) відіграють ключову роль у підтвердженні випадків та епідагледі [13, 14, 15].

Водночас дослідження вказують на наявність бар'єрів до вакцинації: низьку поінформованість населення, вакцинальну нерішучість, обмежений доступ до медичних послуг [20, 22].

До впровадження масової вакцинації краснуха мала циклічний характер з епідемічними підйомами кожні 5–9 років [2, 5, 7]. Завдяки програмам імунізації у багатьох країнах досягнуто значного зниження захворюваності, однак у регіонах з низьким охопленням вакцинацією вірус продовжує циркулювати [1, 3, 19].

За даними ВООЗ та CDC:

- більшість випадків СВК реєструється в країнах з рівнем охоплення вакцинацією менше 80% [1, 3, 21, 22].

- спалахи краснухи часто пов'язані з відмовами від профілактичних щеплень та вакцинальною нерішучістю населення [19, 20, 22].

- міграція населення сприяє завезенню вірусу в країни, що перебувають на етапі елімінації [3, 15, 19].

В Україні епідагляд за краснухою здійснюється в межах інтегрованої системи епідеміологічного нагляду, однак ризик повторного поширення інфекції зберігається [17, 18].

Профілактика краснухи базується на таких основних напрямках, як специфічна імунопрофілактика, планова вакцинація дітей відповідно до Національного календаря профілактичних щеплень [1, 16, 17]; Додаткова імунізація жінок репродуктивного віку, які не мають специфічного імунітету до вірусу краснухи [3, 6, 8, 21]. Досягнення рівня охоплення вакцинацією не менше 95% для формування колективного імунітету [1, 3, 19, 22]. Епідеміологічний нагляд здійснює лабораторне підтвердження підозрілих та підтверджених випадків краснухи і синдрому вродженої краснухи [13, 14, 15]; Обов'язкова реєстрація та епідеміологічне розслідування кожного випадку синдрому вродженої краснухи [3, 15, 18]. Інформаційно-просвітницькі заходи, підвищення рівня обізнаності населення щодо небезпеки краснухи та переваг вакцинації, подолання міфів і хибних уявлень про профілактичні щеплення шляхом комунікаційних стратегій громадського здоров'я [20, 22].

#### Висновки

Краснуха залишається актуальною інфекційною хворобою з високим ризиком тяжких наслідків для плода [2, 6, 8, 10, 21]. Синдром вродженої краснухи є повністю попереджуваним захворюванням за умови достатнього охоплення вакцинацією населення [1, 3, 4, 5, 16, 19]. Основним чинником збереження захворюваності на краснуху є недостатній рівень імунізації населення [3, 19, 20, 22]. Масова вакцинація, ефективний епідеміологічний нагляд та міжсекторальна співпраця є ключовими умовами елімінації крас-

нухи [1, 3, 15, 19]. Реалізація національних і глобальних стратегій Всесвітньої організації охорони здоров'я дозволяє наблизитися до повного викорінення краснухи та синдрому вродженої краснухи [1, 3, 19, 21, 22].

#### Список літератури

1. World Health Organization. Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2022;97(27):301–320.
2. Reef S.E. et al. Global epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(4):e113–e123.
3. WHO. Global measles and rubella strategic framework 2021–2030. Geneva; 2021.
4. Plotkin S.A. Rubella eradication. *Vaccine.* 2021;39(45):6575–6582.
5. Cutts F.T. et al. Control of rubella and CRS. *Bull World Health Organ.* 2021;99(2):132–139.
6. Khandaker G. et al. Congenital rubella syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(3):e00058-21.
7. Banatvala J.E., Brown D.W.G. Rubella. *Lancet.* 2021;397(10275):207–219.
8. De Santis M. et al. Rubella infection in pregnancy. *Prenat Diagn.* 2021;41(12):1499–1506.
9. Zimmerman L.A. et al. Congenital rubella syndrome outcomes. *Pediatrics.* 2022;149(5):e2021054667.
10. Miller E. et al. Risk of fetal damage following maternal rubella. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e56.
11. Lambert N. et al. Rubella and pregnancy complications. *Obstet Gynecol.* 2022;139(3):421–429.
12. Best J.M. Rubella persistence in infants. *J Infect.* 2021;82(6):e12–e15.
13. CDC. Rubella diagnosis and laboratory testing. 2023.
14. Hübschen J.M. et al. Molecular diagnosis of rubella virus. *J Clin Virol.* 2022;150:105153.
15. ECDC. Rubella surveillance in Europe. Stockholm; 2022.
16. Plotkin S.A., Orenstein W.A. Vaccines. 8th ed. Elsevier; 2024.
17. МОЗ України. Календар профілактичних щеплень. Київ; 2023.
18. ДУ «ЦГЗ МОЗ України». Епіднагляд за краснухою. 2024.
19. Grant G.B. et al. Progress toward rubella elimination. *MMWR.* 2023;72(8):201–207.
20. Zimmerman R.K. et al. Barriers to rubella vaccination. *Vaccine.* 2022;40(36):5241–5248.
21. Leung J. et al. Congenital rubella syndrome — global update. *J Infect Dis.* 2024;229(Suppl 1):S20–S28.
22. UNICEF. Immunization coverage and rubella prevention. 2025.

**Myronyk O.V.**

*PhD (Candidate of Medical Sciences), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine*

**Ostrovska O.B.**

*5th-year Higher Education Student  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18890475>

## **ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF INCIDENCE OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AND INFLUENZA DURING THE EPIDEMIC SEASONS 2021/2022 TO 2024/2025 IN CHERNIVTSI REGION**

### **Abstract:**

*Influenza remains one of the most common acute respiratory viral infections worldwide and poses a significant challenge to public health systems due to high morbidity, seasonal epidemics, periodic pandemics, and a substantial socio-economic burden. According to the World Health Organization, approximately 10% of the global population is infected with influenza annually. Influenza viruses of types A and B are the primary etiological agents of seasonal epidemics, while influenza A virus has pandemic potential due to antigenic drift and shift. Influenza epidemiology is characterized by pronounced seasonality, with peak incidence in the autumn-winter period in temperate climates and year-round circulation in tropical regions. Incidence rates vary significantly depending on age, immune status, comorbidities, and vaccination coverage.*

**Keywords:** *influenza, incidence, strains, seasonality, epidemic, epidemic season*

**Materials and methods:** A literature review was conducted based on articles published in PubMed over the past 10 years, as well as official data from the Public Health Center of Ukraine. Current information on the dynamics of incidence of acute respiratory viral infections (ARVI) and influenza during the epidemic seasons 2021/2022 to 2024/2025 in Chernivtsi region was analyzed.

**Objective:** To analyze scientific publications, literature sources, and official data from the Public Health Center of Ukraine and to determine the dynamics of incidence of ARVI and influenza during the epidemic seasons 2021/2022 to 2024/2025 in Chernivtsi region.

**Introduction:** Human respiratory viruses represent a heterogeneous group of viruses that infect the respiratory tract, cause similar clinical manifestations, and are primarily transmitted through respiratory secretions. They differ in genomic structure, seasonality, transmissibility, severity, and transmission routes, yet together they cause significant annual morbidity, mortality, and economic losses worldwide. Periodic epidemics, particularly influenza epidemics, result in large-scale socio-economic consequences. In the absence of effective treatment or vaccination, sanitary and epidemiological interventions play a key role in limiting transmission, and their effectiveness depends on the specific transmission mechanisms of the virus.

Influenza is an acute illness affecting the upper respiratory tract and causing inflammation of the upper airways and trachea. Acute symptoms last from 7 to 10 days, and in most healthy individuals, the disease resolves spontaneously. The immune response to viral infection and interferon response are responsible for the

viral syndrome, which includes high fever, runny nose, and body aches.

According to WHO estimates, approximately 10% of the global population is infected with influenza annually, and influenza-associated mortality ranges from 290,000 to 650,000 deaths worldwide. According to data from the U.S. Centers for Disease Control and Prevention, influenza-related mortality in the United States during 2019–2020 was estimated at 22,000 deaths, compared to 34,000 deaths in 2018–2019 and 64,000 deaths in 2017–2018.

The influenza virion has a spherical or filamentous shape. It contains a lipid envelope with two key glycoproteins embedded in it: hemagglutinin and neuraminidase, which are essential for viral entry and release, respectively.

There are four types of influenza viruses: A, B, C, and D. Influenza A and B cause annual seasonal infections in humans. Influenza A has several subtypes based on combinations of hemagglutinin (H) and neuraminidase (N) proteins expressed on the viral surface. There are 18 hemagglutinin subtypes and 11 neuraminidase subtypes (H1–18 and N1–11). Influenza A viruses are characterized by H and N combinations, such as H1N1 and H3N2. Influenza B viruses are classified into lineages and strains, primarily Yamagata and Victoria lineages in recent seasons.

The genome consists of eight RNA segments encoding at least 11 proteins, ensuring high genetic variability through antigenic drift (point mutations) and antigenic shift (gene reassortment).

Transmission occurs mainly through respiratory droplets (>5 µm) produced during coughing or sneezing. Poor hand hygiene significantly contributes to transmission, especially among children. Indirect contact transmission via contaminated hands or objects is also important. Recent data indicate that aerosol particles may play a substantial role, with nearly 50% of transmission potentially attributable to aerosol spread.

Certain groups, including young children, immunocompromised individuals, the elderly, and patients with chronic diseases, may shed the virus longer and remain infectious for extended periods, increasing the risk of secondary transmission.

High-risk groups, including individuals with chronic lung disease, cardiovascular disease, and pregnant women, are more prone to severe complications such as primary viral pneumonia, secondary bacterial pneumonia, hemorrhagic bronchitis, and death. Severe complications may develop within 48 hours of symptom onset.

During the epidemic season, clinical diagnosis of influenza is often based on classic symptoms: sudden onset, fever (>37.8°C), myalgia, headache, fatigue, and dry cough. Laboratory diagnosis is not routinely performed and is used mainly in uncertain cases or during inter-epidemic periods.

**Results and discussion:** An analysis of influenza, ARVI, and COVID-19 incidence during epidemic seasons 2021/2022 to 2024/2025 in Chernivtsi region was conducted. During the 2021/2022 epidemic season, 98,151 cases of influenza and ARVI (including COVID-19) were registered in Chernivtsi region. In the 2022/2023 season, 39,950 cases were recorded, representing a 40.7% decrease compared to the previous season. During the 2023/2024 season (October 2, 2023 – March 3, 2024), 138,144 cases were registered, nearly 3.5 times higher than the previous season. In the 2024/2025 epidemic season (September 30, 2024 – May 11, 2025), 120,921 cases of respiratory infections, including influenza and COVID-19, were recorded, which is 12.5% lower than the previous season. A notable decrease in incidence during the 2022/2023 season (over 40%) may be explained by the onset of active military actions in Ukraine, which reduced healthcare-seeking behavior and disrupted statistical data collection. The subsequent sharp increase in 2023/2024 likely reflects the restoration of statistical reporting and the circulation of a new influenza strain.

**Conclusion:** The analysis of statistical data on ARVI and influenza incidence in Chernivtsi region during the epidemic seasons 2021/2022 to 2024/2025 showed a decrease in incidence during the 2022/2023 season, likely due to the beginning of active military operations in Ukraine, and an increase during the 2023/2024 season, probably associated with restored data collection and circulation of a new influenza strain.

#### Referens:

1. Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Aug;19(8):528-545. doi: 10.1038/s41579-021-00535-6. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753932; PMCID: PMC7982882.

2. Boktor SW, Hafner JW. *Influenza.* 2023 Jan 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29083802.

3. Li S, Xing K, Su Y, Zhang X, Li C. Epidemiological characteristics of influenza A virus infection across age groups: a longitudinal analysis based on gender and clinical diagnosis. *J Transl Med.* 2025 Oct 16;23(1):1113. doi: 10.1186/s12967-025-07136-4. PMID: 41102740; PMCID: PMC12532809.

4. Bennett J. Influenza: Preparing amidst a pandemic. *J Vasc Nurs.* 2021 Sep;39(3):49. doi: 10.1016/j.jvn.2021.07.003. PMID: 34507699; PMCID: PMC8422853.

5. Kyokha Ameen Y. Seasonal Influenza: A Narrative Review of Epidemiology, Clinical Features, and Preventive Strategies. *Cureus.* 2025 Oct 24;17(10):e95336. doi: 10.7759/cureus.95336. PMID: 41287674; PMCID: PMC12640676.

6. Hutchinson EC. Influenza Virus. *Trends Microbiol.* 2018 Sep;26(9):809-810. doi: 10.1016/j.tim.2018.05.013. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29909041.

7. Neumann G, Kawaoka Y. Transmission of influenza A viruses. *Virology.* 2015 May;479-480:234-46. doi: 10.1016/j.virol.2015.03.009. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25812763; PMCID: PMC4424116.

8. Jędrzejek MJ, Mastalerz-Migas A, Janicka P. Incidence of Influenza Virus Infection among Wrocław's Healthcare Workers in Pre-COVID-19 2019-2020 Influenza Season Using Novel Flu SensDx Device. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 8;19(6):3159. doi: 10.3390/ijerph19063159. PMID: 35328847; PMCID: PMC8954534.

**Педурару Серафим Георгійович**  
студент 5 курсу, спеціальність 222 “Медицина”

**Давиденко Оксана Миколаївна**  
доцент, кандидат медичних наук,  
доцент закладу вищої освіти кафедри інфекційних хвороб та епідеміології  
м. Чернівці, Україна

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18890495>

## МОНІТОРИНГ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВІРУСУ ГРИПУ ДО ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Peduraru Serafym Heorhiiovych**  
5th year student, specialty 222 “Medicine”

**Davydenko Oksana Mykolaivna**  
PhD MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## MONITORING OF INFLUENZA VIRUS RESISTANCE TO ANTIVIRAL DRUGS IN UKRAINE (LITERATURE REVIEW)

### **Анотація.**

Грип залишається однією з найпоширеніших вірусних інфекцій людини, що щороку спричиняє значну захворюваність і смертність у світі. Основою специфічного лікування грипу є застосування противірусних препаратів, ефективність яких безпосередньо залежить від чутливості циркулюючих штамів вірусу. Виникнення резистентності вірусу грипу до противірусних засобів становить серйозну загрозу для громадського здоров'я та ускладнює лікування хворих, особливо з груп ризику. Моніторинг резистентності є важливою складовою епідеміологічного нагляду та дозволяє своєчасно виявляти зміни у властивостях вірусів. В Україні система нагляду за грипом інтегрована у міжнародні програми спостереження та забезпечує збір і аналіз даних щодо циркуляції вірусів. У статті узагальнено сучасні підходи до моніторингу резистентності вірусу грипу, розглянуто молекулярні механізми її формування та проаналізовано стан епідеміологічного нагляду в Україні. Особливу увагу приділено клінічному значенню резистентності та перспективам удосконалення національної системи моніторингу.

### **Abstract.**

Influenza remains one of the most common viral infections worldwide, causing significant morbidity and mortality each year. Antiviral therapy is the cornerstone of specific influenza treatment, and its effectiveness directly depends on the susceptibility of circulating viral strains. The emergence of influenza virus resistance to antiviral agents poses a serious public health challenge and complicates patient management, particularly in high-risk groups. Monitoring antiviral resistance is an essential component of epidemiological surveillance and enables timely detection of changes in viral characteristics. In Ukraine, the influenza surveillance system is integrated into international monitoring programs and provides data on circulating influenza viruses. This article summarizes current approaches to monitoring influenza antiviral resistance, discusses molecular mechanisms underlying resistance development, and analyzes the state of surveillance in Ukraine. Special attention is paid to the clinical implications of resistance and future perspectives for improving the national monitoring system.

**Ключові слова:** грип, противірусні препарати, резистентність, епідеміологічний нагляд, Україна.

**Key words:** influenza, antiviral drugs, resistance, epidemiological surveillance, Ukraine.

Грип є однією з найбільш поширених і соціально значущих вірусних інфекцій людини, що характеризується високою контагіозністю, здатністю до швидкого поширення та вираженим впливом на показники захворюваності й смертності. Щорічні сезонні епідемії грипу, а також періодичні пандемії призводять до значного навантаження на системи охорони здоров'я в усьому світі, зростання кількості госпіталізацій і летальних випадків, особливо серед груп підвищеного ризику. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, грип щороку спричиняє мільйони випадків

тяжкого перебігу захворювання та сотні тисяч смертей у глобальному масштабі [1].

Збудниками грипу є РНК-вмісні віруси родини Orthomyxoviridae, серед яких епідеміологічне значення для людини мають віруси грипу типів А і В. Вірус грипу типу А характеризується значною різноманітністю субтипів, що визначаються варіантами поверхневих глікопротеїнів — геммаглютиніну та нейрамінідази, тоді як вірус грипу типу В циркулює у вигляді двох основних ліній. Висока мінливість вірусів грипу зумовлена процесами антигенного дрейфу, пов'язаного з накопиченням точкових мутацій, а також антигенного

шифтингу, який виникає внаслідок реасортації генномних сегментів [2]. Саме ці механізми лежать в основі регулярного оновлення антигенної структури вірусу та зумовлюють обмежену тривалість постінфекційного та вакцинального імунітету.

Клінічний перебіг грипу варіює від легких форм до тяжких, ускладнених станів, що можуть включати вірусну або вторинну бактеріальну пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром, загострення хронічних серцево-судинних і легеневих захворювань. Особливо несприятливий перебіг спостерігається у дітей раннього віку, осіб похилого віку, вагітних жінок, пацієнтів із цукровим діабетом, хронічними захворюваннями нирок, серця та імунодефіцитними станами [3]. У таких категорій хворих грип часто потребує госпіталізації та проведення специфічної противірусної терапії.

Противірусні препарати є важливою складовою лікування грипу та застосовуються з метою зменшення вірусної реплікації, скорочення тривалості клінічних симптомів і профілактики ускладнень. У сучасній клінічній практиці основну роль відіграють інгібітори нейрамінідази — осельтамівір, занамівір і перамівір, а також інгібітор капзалежної ендонуклеази — балоксавір марбоксил [4]. Інгібітори нейрамінідази блокують вивільнення новоутворених вірусних частинок із інфікованих клітин, тоді як балоксавір пригнічує ранній етап реплікації вірусної РНК.

Ефективність противірусної терапії значною мірою залежить від своєчасності її призначення та чутливості циркулюючих штамів вірусу грипу. Найбільш виражений клінічний ефект спостерігається при початку лікування у перші 48 годин від появи симптомів, однак у пацієнтів із тяжким перебігом або високим ризиком ускладнень противірусні препарати можуть бути ефективними і при пізнішому призначенні [5]. Водночас зростаюче занепокоєння викликає проблема резистентності вірусу грипу до противірусних засобів, що може істотно знижувати ефективність лікування.

Резистентність вірусу грипу до противірусних препаратів формується внаслідок виникнення мутацій у генах, що кодують білки-мішені лікарських засобів. Для інгібіторів нейрамінідази найбільш дослідженими є мутації в гені нейрамінідази, які змінюють конфігурацію активного центру ферменту та знижують спорідненість препарату до мішені [6]. Класичним прикладом є мутація N275Y у вірусу грипу A(H1N1), яка асоціюється зі значним зниженням чутливості до осельтамівіру та може зберігатися без істотного зменшення реплікативної здатності вірусу. Аналогічно, для балоксавіру описані мутації в гені полімеразного комплексу, які можуть виникати вже під час лікування.

Поява резистентних штамів має важливе клінічне та епідеміологічне значення, оскільки може призводити до подовження тривалості вірусної реплікації, збереження високого вірусного навантаження та погіршення клінічних результатів лікування [7]. Особливо сприятливі умови для формування резистентності створюються у імунокомпromетованих пацієнтів, у яких вірус може тривало

реплікуватися під селективним тиском противірусної терапії.

Моніторинг резистентності вірусу грипу до противірусних препаратів є ключовим компонентом системи епідеміологічного нагляду. Його метою є своєчасне виявлення штамів зі зниженою чутливістю, оцінка частоти їх циркуляції та аналіз потенційного впливу на ефективність лікування і профілактичних заходів [8]. На міжнародному рівні ці функції координуються Всесвітньою організацією охорони здоров'я в межах Глобальної системи нагляду та реагування на грип, яка об'єднує національні центри грипу та референс-лабораторії з різних країн.

Україна є учасником глобальної системи нагляду за грипом і здійснює моніторинг циркуляції вірусів відповідно до рекомендацій ВООЗ. За даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, грип та гострі респіраторні вірусні інфекції щороку становлять значну частку всієї інфекційної захворюваності населення, особливо в осінньо-зимовий період [9]. Дозорна система епідеміологічного нагляду включає реєстрацію випадків грипоподібних захворювань і тяжких гострих респіраторних інфекцій, відбір клінічних зразків та їх лабораторне дослідження.

Лабораторна діагностика грипу в Україні ґрунтується переважно на застосуванні методів полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі, що дозволяє швидко та достовірно підтвердити діагноз, а також здійснити типування і субтипування вірусів [10]. Вірусні ізоляти та клінічні зразки передаються до співпрацюючих центрів ВООЗ для поглибленого антигенного та генетичного аналізу, включно з оцінкою чутливості до противірусних препаратів.

Для виявлення резистентності застосовуються фенотипові та генотипові методи. Фенотипові методи базуються на визначенні інгібуючої концентрації противірусного препарату, необхідної для пригнічення активності нейрамінідази, що дозволяє безпосередньо оцінити функціональну чутливість вірусу [11]. Генотипові методи передбачають ідентифікацію мутацій, асоційованих із резистентністю, за допомогою ПЛР та секвенування. Використання технологій секвенування нового покоління значно розширює можливості моніторингу, дозволяючи виявляти мінорні варіанти вірусу та аналізувати еволюційні процеси [12].

Наявні дані свідчать, що загальна поширеність резистентності до інгібіторів нейрамінідази серед сезонних штамів вірусу грипу залишається відносно низькою, однак періодично реєструються поодинокі випадки та локальні спалахи резистентних варіантів [13]. Особливу увагу привертають повідомлення про виникнення резистентності до балоксавіру, що підкреслює необхідність раціонального застосування нових противірусних засобів.

Важливим чинником формування резистентності є нерациональне використання противірусних препаратів, зокрема самолікування, призначення без лабораторного підтвердження грипу та недотримання рекомендованих схем лікування [14]. У

цьому контексті впровадження принципів антивірусної обережності та постійне оновлення клінічних рекомендацій на основі даних моніторингу є необхідними умовами збереження ефективності противірусної терапії.

Сучасні підходи до моніторингу резистентності вірусу грипу передбачають поєднання класичних вірусологічних методів із молекулярно-генетичними технологіями. Запровадження секвенування нового покоління дозволяє не лише виявляти відомі мутації, асоційовані з резистентністю, але й ідентифікувати нові генетичні варіанти вірусу, оцінювати структуру вірусних квазіпопуляцій та відстежувати динаміку еволюційних змін у режимі реального часу [15]. Це має особливе значення для раннього виявлення потенційно небезпечних штамів, здатних до широкого поширення.

Інтеграція даних геномного аналізу з епідеміологічною та клінічною інформацією дозволяє більш точно оцінювати клінічне значення виявлених мутацій. Встановлено, що не всі генетичні зміни, асоційовані з резистентністю *in vitro*, мають однаковий вплив на перебіг захворювання та ефективність лікування *in vivo* [16]. Тому результати лабораторних досліджень мають інтерпретуватися з урахуванням клінічного стану пацієнта, тяжкості перебігу грипу та наявності супутніх захворювань.

Особливу увагу в контексті резистентності приділяють застосуванню інгібітора кап-залежної ендонуклеази балоксавіру марбоксилу. Дослідження показали, що мутації в гені PA можуть виникати вже після одноразового прийому препарату, особливо у дітей та підлітків, що зумовлює зниження чутливості вірусу до терапії [17]. Це обмежує можливості широкого застосування балоксавіру без належного лабораторного контролю та підкреслює необхідність ретельного відбору пацієнтів для його призначення.

В умовах України впровадження розширеного молекулярно-генетичного моніторингу резистентності вірусу грипу залишається викликом, зумовленим обмеженими ресурсами та нерівномірним забезпеченням лабораторій сучасним обладнанням. Разом із тим, поступове розширення мережі ПЛР-лабораторій і участь у міжнародних програмах нагляду сприяють підвищенню якості вірусологічного моніторингу та гармонізації національних підходів із міжнародними стандартами [18].

Аналіз даних національного епідеміологічного нагляду свідчить, що в Україні домінують сезонні штами вірусу грипу A(H1N1)pdm09 та A(H3N2), а також вірус грипу типу B, при цьому випадки лабораторно підтвердженої резистентності до інгібіторів нейрамінідази реєструються спорадично [19]. Однак відсутність систематичного генотипового аналізу в усіх регіонах країни може призводити до недооцінки реального рівня резистентності.

Важливим аспектом профілактики поширення резистентних штамів є підвищення прихильності лікарів до національних клінічних рекомендацій щодо лікування грипу. Дотримання стандартних

схем противірусної терапії, коректний вибір препарату та тривалості лікування знижують ризик формування резистентності та підвищують загальну ефективність медичної допомоги [20]. У цьому контексті важливу роль відіграє безперервна медична освіта та інформування фахівців про актуальні дані моніторингу.

Не менш важливим є інформування населення щодо небезпеки самолікування та необґрунтованого застосування противірусних препаратів. Використання лікарських засобів без призначення лікаря, особливо на ранніх етапах захворювання без лабораторного підтвердження грипу, може не лише бути неефективним, але й сприяти формуванню резистентних варіантів вірусу [21]. Підвищення рівня обізнаності населення є складовою комплексного підходу до боротьби з грипом.

Подальше вдосконалення системи нагляду за грипом в Україні передбачає розширення географічного охоплення дозорних пунктів, забезпечення репрезентативності вибірок клінічних зразків та впровадження сучасних біоінформатичних інструментів для аналізу отриманих даних [22]. Це дозволить своєчасно виявляти зміни в циркуляції вірусів і оперативно реагувати на появу резистентних штамів.

Використання міжнародних баз даних та співпраця з референс-лабораторіями ВООЗ сприяють глибшому розумінню еволюційних процесів вірусу грипу та прогнозуванню можливих сценаріїв розвитку резистентності [23]. Отримані дані мають практичне значення для оновлення складу вакцин і корекції стратегій противірусної терапії.

Комплексний аналіз вірусологічних, клінічних і епідеміологічних показників дозволяє оцінити реальний вплив резистентності на перебіг грипу та результати лікування. Застосування інтегрованих підходів до моніторингу є запорукою своєчасного виявлення загроз та прийняття обґрунтованих управлінських рішень у сфері громадського здоров'я [24].

Таким чином, безперервний моніторинг резистентності вірусу грипу до противірусних препаратів є необхідною умовою збереження ефективності лікування та зниження тягаря грипу як на глобальному, так і на національному рівні. Поєднання міжнародного досвіду, сучасних лабораторних технологій і національних епідеміологічних даних створює підґрунтя для вдосконалення системи протидії грипу в Україні [25].

#### **Висновки**

Грип залишається однією з провідних вірусних інфекцій, що зумовлює значний тягар захворюваності та смертності у світі й в Україні. Висока генетична мінливість вірусів грипу типів А і В визначає постійне оновлення їх антигенної структури та створює передумови для формування резистентності до противірусних препаратів. Противірусна терапія є ефективним методом лікування грипу, однак її результативність безпосередньо залежить від своєчасності призначення та чутливості циркулюючих штамів. Формування резистентності, зокрема до інгібіторів нейрамінідази та балоксавіру, має

важливе клінічне й епідеміологічне значення. Моніторинг резистентності вірусу грипу є ключовим елементом системи епідеміологічного нагляду та основою для корекції клінічних рекомендацій. Використання сучасних молекулярно-генетичних методів, включно із секвенуванням нового покоління, значно розширює можливості виявлення резистентних варіантів. В Україні функціонує система нагляду за грипом, інтегрована у глобальну мережу ВООЗ, проте вона потребує подальшого розвитку та розширення. Комплексний і безперервний моніторинг резистентності є необхідною умовою збереження ефективності противірусної терапії та зниження тягаря грипу для системи охорони здоров'я.

#### Список використаних джерел

1. World Health Organization. Influenza (seasonal). WHO Fact Sheets. 2023.
2. Webster R.G., Govorkova E.A. Continuing challenges in influenza. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1323:115–139. doi:10.1111/nyas.12462
3. Mertz D., Kim T.H., Johnstone J., et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(Suppl 2):63–69. doi:10.1111/irv.12080
4. McKimm-Breschkin J.L. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and resistance. *Antiviral Res.* 2013;98(2):1–14. doi:10.1016/j.antiviral.2013.03.013
5. Heinonen S., Silvennoinen H., Lehtinen P., et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):887–894. doi:10.1086/656408
6. Gubareva L.V., Besselaar T.G., Daniels R.S., et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res.* 2017;146:12–20. doi:10.1016/j.antiviral.2017.08.004
7. Hurt A.C., Kelly H. Debate regarding oseltamivir use for seasonal influenza. *Clin Infect Dis.* 2016;62(6):757–764. doi:10.1093/cid/civ1009
8. Lackenby A., Besselaar T.G., Daniels R.S., et al. Global update on the susceptibility of influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2015–2016. *Antiviral Res.* 2018;157:38–46. doi:10.1016/j.antiviral.2018.07.001
9. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Грип та ГРВІ: епідеміологічна ситуація в Україні. Київ; 2022.
10. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Лабораторна діагностика грипу та ГРВІ. Методичні рекомендації. Київ; 2021.
11. World Health Organization. Laboratory methodologies for testing the antiviral susceptibility of influenza viruses. Geneva: WHO; 2011.
12. Van der Vries E., Jonges M., Herfst S., et al. Evaluation of influenza virus sequencing approaches for resistance surveillance. *J Clin Virol.* 2013;58(1):197–201. doi:10.1016/j.jcv.2013.05.021
13. Meijer A., Rebelo-de-Andrade H., Correia V., et al. Global update on oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses. *Euro Surveill.* 2014;19(30):20884. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.30.20884
14. Hsu J., Santesso N., Mustafa R., et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e211. doi:10.1136/bmj.e211
15. Bedford T., Suchard M.A., Lemey P., et al. Integrating influenza antigenic dynamics with molecular evolution. *eLife.* 2014;3:e01914. doi:10.7554/eLife.01914
16. Hayden F.G., de Jong M.D. Emerging influenza antiviral resistance threats. *J Infect Dis.* 2011;203(1):6–10. doi:10.1093/infdis/jiq012
17. Omoto S., Speranzini V., Hashimoto T., et al. Characterization of influenza virus variants resistant to baloxavir marboxil. *Nat Microbiol.* 2018;3(1):27–35. doi:10.1038/s41564-017-0069-6
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza surveillance in Europe. Stockholm: ECDC; 2022.
19. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Звіт з епідеміологічного нагляду за грипом в Україні. Київ; 2023.
20. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при грипі. Наказ МОЗ України.
21. World Health Organization. Antiviral use and the risk of resistance. Geneva: WHO; 2019.
22. World Health Organization. Sentinel surveillance of influenza: guidelines. Geneva: WHO; 2014.
23. World Health Organization. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Geneva: WHO; 2022.
24. Dunning J., Baillie J.K., Cao B., Hayden F.G. Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(12):1259–1270. doi:10.1016/S1473-3099(14)70821-7
25. World Health Organization. Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: WHO; 2019.

**Honcharuk Liudmyla,**  
*PhD in Medical Sciences, Associate Professor*  
*Department of Internal Medicine;*  
**Polianchuk Anhelina,**  
*4th year student of 7 group*  
*Bukovinian State Medical University*  
**Kuprievska Oleksandra,**  
*4th year student of 7 group*  
*Bukovinian State Medical University*  
**Pavlov Oleksandr**  
*4th year student of 7 group*  
*Bukovinian State Medical University*  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18890511>

## RELEVANCE OF ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

### **Abstract.**

*An analysis of the latest literature was carried out regarding the tactics of diagnosis and treatment of Zollinger-Ellison syndrome. This syndrome is a rare pathology that does not have specific clinical manifestations and is not always diagnosed in time. This is due to the insufficient awareness of doctors about this pathology and the limited availability of the necessary examination methods.*

*Manifestations of the syndrome are represented by a triad: the presence of a tumor usually in the pancreas, hyperchlorhydria and peptic ulcers of the stomach and duodenum, which are difficult to treat and prone to relapse.*

**Key words:** *Zollinger-Ellison syndrome, gastrin, ulcers, gastrinoma, treatment tactics.*

**Materials and methods:** a literature review was conducted based on articles published in PubMed databases over the past 10 years. Information on the relevance and prevalence of Zollinger-Ellison syndrome was analyzed.

**Purpose:** to analyze literature sources and determine current problems of prevalence and risk factors of Zollinger-Ellison syndrome.

**Relevance:** Zollinger-Ellison syndrome (SZE) is a complex disease characterized by the presence of a gastrin-producing tumor known as a gastrinoma. This tumor is most often localized in the wall of the duodenum, the head of the pancreas, or the surrounding lymph nodes, although sometimes there may be other localization. One of the key features of SZE is the increased amount of hydrochloric acid in the stomach, which can lead to various gastrointestinal diseases. More than 50% of gastrinomas have a multiple form, and in 2/3 cases are malignant.

**Results and discussion.** According to numerous epidemiological reviews, the incidence of the disease is estimated to be approximately 0.1–3 cases per 1,000,000 population per year in various geographic regions, confirming the rarity of the syndrome. The prevalence of SZE among all cases of peptic ulcer disease is low — less than 1%. The average age of initial diagnosis varies around 40–50 years, to be precise, a part of patients with MEN1-associated forms of the syndrome is usually detected 10 years earlier than with sporadic gastrinomas. The gender distribution shows a slight predominance of males over females (ratio approximately 1.3–2:1), rarely found in children.

The epidemiology of SZE also suggests that 20–30% of gastrinomas are associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome, whereas the

remaining sporadic gastrinomas develop independently of the hereditary syndrome [2].

The disease was first described in 1955 by the American gastroenterologist R. Zollinger and E. Ellison. Main symptoms include stomach pain, diarrhea, burning or discomfort in the upper abdomen, acid reflux, belching, nausea, vomiting, loss of appetite, and weight loss. Due to excessive acidity of the stomach and duodenum, it can be complicated by peptic ulcer disease, bleeding from the gastrointestinal tract, perforation of the ulcer, stenosis of the pylorus or duodenum, GERD [6].

In addition to classic peptic ulcer disease, a significant proportion of patients with Zollinger-Ellison syndrome have chronic diarrhea, which sometimes becomes the dominant clinical manifestation of the disease. According to clinical observations, diarrhea occurs in approximately 30–70% of patients with gastrinomas. Its development is caused by a complex of pathophysiological mechanisms associated with excess secretion of hydrochloric acid. The first mechanism is excessive flow of acidic stomach contents to the duodenum and small intestine. Normally, alkaline secretions of the pancreas and bicarbonates neutralize gastric acid, but in Zollinger-Ellison syndrome, the volume and concentration of acid significantly exceed the neutralizing capacity of the duodenal medium. This leads to damage to the mucous membrane of the small intestine, indigestion and acceleration of intestinal transit.

The second important mechanism is the inactivation of pancreatic enzymes, especially lipase, in an acidic environment. Violation of lipid digestion causes the development of steatorrhea and osmotic diarrhea. In such cases, patients may have symptoms of malabsorption, including weight loss, fat-soluble vitamin deficiencies, and electrolyte disturbances. In addition, an

excess of gastrin can directly affect the motor activity of the gastrointestinal tract. It is known that gastrin stimulates the secretion of gastric acid, but it is also able to indirectly increase intestinal peristalsis and the secretion of liquid in the intestines, which further contributes to the formation of diarrheal syndrome [1].

One of the main markers that will help distinguish Zollinger-Ellison syndrome from many diseases with similar symptoms is frequent relapses and complications that occur even after anti-ulcer therapy. Patients with this pathology complain of constant pain in the stomach area, which is not related to meals. Many ulcers are formed in the stomach, duodenum, small intestine. The work of the digestive organs is disturbed. Stomach pain can vary in intensity, but most often it is constant. Due to increased acidity, patients experience heartburn and belching, vomiting. Excretions change - they become liquid, a lot of fecal masses with fat impurities are released. Gradually, patients develop anemia, lose body weight, and feel worse. It is impossible to diagnose the disease based on symptoms alone, so it is necessary to consult a doctor for a diagnosis and a timely start of treatment. The specialist will carry out all the necessary diagnostic measures and prescribe therapy individually [4].

The most important stage of the examination of patients suspected of SZE is the determination of the level of gastrin in the blood, which is significantly increased in this pathology. However, it is not always possible to reliably diagnose SZE based on the gastrin indicator. The absolute criterion in favor of SZE is a fasting gastrin level of 1000 pg/ml. If this indicator is < 1000 pg/ml, tests using secretin or calcium gluconate have significant diagnostic value. Excess stomach acid caused by Zollinger-Ellison syndrome can lead to peptic ulcers, or GERD. Without treatment, these diseases can lead to complications such as bleeding or perforation in the upper digestive tract, a blockage that can prevent the movement of food from the stomach to the duodenum (esophagitis or esophageal stricture). Tumors that cause Zollinger-Ellison syndrome are sometimes cancerous and can spread to other parts of the body. If the cancer spreads, it most often spreads to the lymph nodes near the tumor, and later to the liver and bones [5].

One of the key clinical problems of Zollinger-Ellison syndrome is the high frequency of primary misdiagnosis. In the early stages of the disease, the clinical picture almost does not differ from typical peptic ulcer disease, as symptoms associated with hypersecretion of hydrochloric acid dominate: epigastric pain, dyspepsia, gastroesophageal reflux, and recurrent duodenal ulcers. In many patients, primary treatment is carried out according to standard schemes of peptic ulcer therapy, which temporarily improves the condition and additionally complicates early diagnosis. Modern clinical observations show that the key factor in masking the syndrome was large-scale therapy with proton pump inhibitors. Highly effective inhibition of acid production leads to rapid healing of ulcers and reduction of symptoms, which can create a false impression of classic acid-dependent pathology without tumor etiology. As a

result, hypergastrinemia, which is the central pathogenic feature of the syndrome, often remains undetected for a long time.

There are several clinical signs that should alert you to possible Zollinger-Ellison syndrome. They include:

- multiple or recurrent ulcers, especially in atypical locations (distal duodenum or proximal jejunum);
- ulcers resistant to standard doses of antisecretory therapy;
- combination of ulcer disease with chronic diarrhea;
- significantly increased level of gastrin in blood serum;
- presence of concomitant endocrine tumors or suspicion of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome.

Pathophysiologically, this is explained by the fact that the gastrinoma produces gastrin autonomously, regardless of the normal mechanisms of acid secretion regulation. An excess of gastrin stimulates the proliferation of parietal cells and a sharp increase in basal acid production. Even if acid secretion is pharmacologically inhibited, the tumor continues to function, and the pathological process remains active. In addition, it is important to consider that gastrinomas are often small in size and can be located in areas that are difficult to detect during standard examinations. This is especially characteristic of duodenal gastrinomas, which are often microscopic, but can metastasize to regional lymph nodes already at the time of diagnosis. In this regard, current recommendations emphasize the need for early use of highly sensitive functional imaging methods and biochemical tests in patients with an atypical course of peptic ulcer disease. So, the false diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome is associated with a combination of three main factors: clinical similarity to common gastroduodenal pathology, effective symptomatic control of acidity with modern drugs, and difficulty in identifying the primary tumor. Awareness of these features is of key importance for early diagnosis and timely etiological treatment [4].

As is already known, Zollinger-Ellison syndrome (SZE) is characterized by pathological hypergastrinemia caused by gastrin-producing neuroendocrine tumors (gastrinomas), which leads to hyperplasia of parietal cells and sharply increased basal and stimulated secretion of hydrochloric acid. Excess gastrin activates CCK-B receptors on parietal cells and enterochromaffin-like (ECL) cells, causing histamine release and subsequent stimulation of  $H^+/K^+$ -ATPase, a key effector of acidogenesis.

Proton pump inhibitors radically change this pathogenesis. Drugs of this group (omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, etc.) are prodrugs that are activated in the acidic environment of the secretory tubules of parietal cells and covalently bind to  $H^+/K^+$ -ATPase. This leads to irreversible blocking of the proton pump until the synthesis of new enzyme molecules. Thus, PPIs inhibit the last step of hydrogen ion secretion regardless of the strength of stimulation coming through gastrin, histamine, or cholinergic signals. With PPI therapy, in-

tragastric pH increases, somatostatin secretion decreases, and the inhibitory effect on G cells is weakened. As a result, secondary hypergastrinemia develops, which in SZE is superimposed on the already existing tumor hyperproduction mechanism.

At first glance, an increase in gastrin should lead to a further increase in acid formation, but this does not happen, because the stimulatory signals induced by gastrin are implemented through the same parietal cells, whose functional activity is limited by pharmacological blockade of the proton pump. It is this dissociation between the level of gastrin and the actual secretion of HCl that constitutes the clinical and physiological "paradox" of PPI therapy.

In modern clinical practice, it is this pharmacological possibility that has made long-term control of acidity possible and shifted the therapeutic strategy from radical operations aimed at eliminating the target organ to active search and surgical treatment of gastrinomas. Surgical intervention is actively performed for localized sporadic gastrinomas, regardless of imaging results. SZE in multiple endocrine neoplasia type 1 requires workup to evaluate and treat hyperparathyroidism, while surgery may be an option in selected cases. Surgical removal of the tumor is considered the best method of treatment and depends on the location, size and presence of metastases. Tumor resection requires a skilled surgeon, as tumors are often small and difficult to find. It is known that there is a key anatomical concept for the localization of gastrin-producing neuroendocrine tumors called the "gastrinoma triangle". The triangle is defined by three anatomical landmarks: the upper border is the neck of the pancreas and the lower part of the common bile duct, the lower border: the transition from the second to the third part of the duodenum and, in turn, the medial border is the arched area of the head of the pancreas adjacent to the posterior abdominal wall. These boundaries form a conditional triangular zone, in which approximately 60–90% of gastrin is localized. If only one tumor is localized, it can be removed surgically - enucleation, but surgical intervention may not be available, if there are many tumors or the tumors have spread to other organs, then a laparotomy is performed with a detailed revision of the organs. In some cases, other methods of tumor growth control are recommended, including:

1. Removal of most of the tumor
2. Embolization
3. Radiofrequency ablation
4. Transplantation of organs

For malignant gastrinomas, systemic chemotherapy (streptozocin, 5-fluorouracil, capecitabine) can be used, which slows tumor growth [3].

Significant progress is associated with the introduction of functional imaging based on somatostatin-receptor PET/CT (SSTR-PET/CT) with radiopharmaceuticals labeled with gallium-68. These ligands bind to somatostatin receptors widely expressed on the membranes of neuroendocrine tumors, including gastrinomas. In large registry and cohort studies, SSTR-PET/CT has demonstrated high sensitivity (>90%) and specificity in determining the primary fo-

cus and metastatic lesion by PET, significantly exceeding the capabilities of conventional scintigraphy and anatomical methods. In patients with clinical and biochemical signs of gastrinomas, SSTR-PET/CT based on <sup>68</sup>Ga-DOTANOC or DOTATATE demonstrated the ability to localize tumors even with negative or uninformative CT findings: in a cohort of patients with negative data on contrast CT, this method was positive in ~36–93% of cases, which significantly complements the diagnostic value of standard imaging [7].

Along with functional PET/CT, endoscopic ultrasound (EUS) remains one of the most sensitive invasive methods for detecting small gastrinomas, especially for small features (<1–2 cm), with the possibility of fine-needle biopsy for morphological and immunohistochemical confirmation of NET [5].

In cases where noninvasive methods remain uninformative, selective arterial stimulation with secretin with measurement of gastrin in the hepatic vein (SAST test) or selective angiography with assessment of tumor vascularization can be used. These tests allow functional localization of the secretion center, but their invasiveness and technical requirements limit their wide application in everyday clinical practice.

Radiofrequency ablation, the principle of action of which is based on the use of high-frequency currents (450-500 KHz), received extraordinary development in treatment. At the same time, ionic stimulation of biological tissue occurs, which leads to its heating to a temperature of 55-70°C and the death of tumor cells. A zone of tissue coagulation necrosis (death) forms around the electrode. Embolization is also used, which is based on stopping blood flow to the tumor (gastrinoma) by introducing embolizing fluid, particles, devices, etc. through a catheter [6].

Regarding prognosis and survival, clinical data demonstrate that patients without metastatic disease have a relatively favorable prognosis, with a survival rate of more than 80% at 15 years with early recognition and adequate treatment. However, long-term "cure" (in the absence of the need for antisecretory therapy for life) is much less common and is estimated at less than 20%. In patients with metastatic forms of gastrin (a more frequent case in sporadic SZE), the prognosis is much worse: liver and other organ metastases occur in a large proportion of patients, and their presence is associated with lower overall survival compared to localized forms. The development of metastases in the liver can be slowed down by the introduction of 5-fluorouracil [8,9].

**Conclusion:** Thus, the main drugs for the treatment of Zollinger-Ellison syndrome are proton pump inhibitors (omeprazole, esomeprazole, pantoprazole), which in turn reduce basal acid secretion to a safe level, promote healing of ulcers and prevent complications of hypersecretion. In cases of insufficient response or multifocal tumors, somatostatin analogues are indicated for successful treatment. One of the key achievements is the surgical removal of gastrin.

#### Список використаної літератури:

1. Metz DC, Jensen RT. Gastrinomas and Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 2008; 135:1467-1491.

2. Rivillas-Reyes, Juan & Castro-Avendaño, Juan & Martínez-Muñoz, Héctor. (2019). Zollinger-Ellison syndrome. Case report. *Case reports*. 2019; 5:28-35.
3. Passaro, Jr E, Howard TJ, Sawicki MP, Watt PC, Stabile BE. The Origin of Sporadic Gastrinomas Within the Gastrinoma Triangle: A Theory. *Arch Surg*. 1998;133(1):13–16.
4. Jensen RT, Norton JA, Maton PN, et al. Zollinger-Ellison syndrome: clinical, pathologic, and therapeutic features in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89:107-133.
5. Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome and gastrinoma. In: Yamada T, ed. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 6<sup>th</sup> ed. Wiley-Blackwell; 2015:1915-1960.
6. Kvols LK, Oberg K, et al. ENETS Consensus Guidelines: Neuroendocrine Tumors of the Digestive System—Treatment. *Neuroendocrinology*. 2017; 105:1-122.
7. Naswa N, Sharma P, Soundararajan R, et al. Diagnostic performance of somatostatin receptor PET/CT using 68Ga-DOTANOC in gastrinoma patients with negative or equivocal CT findings. *Abdom Imaging*. 2013 Jun;38(3):552-60.
8. Ito, Tetsuhide & Igarashi, Hisato & Jensen, Robert. Zollinger–Ellison syndrome. Current opinion in gastroenterology. 2013;29:650-661. 10.1097/MOG.0b013e328365efb1.
9. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, Coppa J, Invernizzi P, Mazzaferro V, Massironi S. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol*. 2021 Sep 21;27(35):5890-5907.

УДК 579.61

**Еремин Евгений Сергеевич**  
обучающийся на 3 курсе лечебного факультета 2025-2026 учебного года ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России  
ORCID: 0009-0004-3089-3476

**Федоров Владимир Юрьевич**  
обучающийся на 3 курсе лечебного факультета 2025-2026 учебного года ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России  
ORCID: 0009-0005-6431-4986

**Перевезенцев Максим Евгеньевич**  
аспирант, ассистент кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России  
ORCID: 0009-0009-7660-0284

**Назаренко Наталья Анатольевна**  
и.о. заведующая кафедрой фармакологии и фармации ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, д.м.н., профессор

**Громова Людмила Евгеньевна**  
профессор кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, д.м.н., доцент

**Суханов Антон Евгеньевич**  
доцент кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, к.м.н., доцент  
ORCID: 0000-0002-6214-307X

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18890540>

#### АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ PSEUDOMONAS AERUGINOSA В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: СРАВНЕНИЕ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ И ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**Eremin Evgeny Sergeevich**  
student in the 3rd year of the Faculty of Medicine 2025-2026 academic year of the FSBEI HE NSMU Arkhangelsk MOH Russia  
ORCID: 0009-0004-3089-3476

**Fedorov Vladimir Yuryevich**  
student in the 3rd year of the Faculty of Medicine 2025-2026 academic year of the FSBEI HE NSMU Arkhangelsk MOH Russia  
ORCID: 0009-0005-6431-4986

**Perevezentsev Maxim Evgenievich**  
graduate student, assistant of the Department of Pharmacology and Pharmacy, FSBEI HE NSMU Arkhangelsk MOH Russia  
ORCID: 0009-0009-7660-0284

**Natalia Anatolyevna Nazarenko**  
Acting Head of the Department of Pharmacology and Pharmacy, FSBEI HE NSMU Arkhangelsk MOH Russia, MD, Professor

**Lyudmila Evgenievna Gromova**  
Professor, Department of Pharmacology and Pharmacy, FSBEI HE NSMU Arkhangelsk MOH Russia, MD, Associate Professor

**Sukhanov Anton Evgenievich**  
Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmacy, FSBEI HE NSMU Arkhangelsk MOH Russia, Ph.D., Associate Professor  
ORCID: 0000-0002-6214-307X

#### ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN THE ARKHANGELSK REGION: A COMPARISON OF NOSOCOMIAL AND COMMUNITY-ACQUIRED INFECTIONS

##### **Аннотация:**

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня и особенностей антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* (далее - *P. aeruginosa*), вызывающей нозокомиальные и внебольничные инфекции в Архангельской области, с акцентом на механизмы ассоциативной устойчивости. Анализ проведен на основании данных национальной системы мониторинга AMRmap за 2000-2022 гг.

##### **Abstract:**

The aim of this study was to study the level and features of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* (hereinafter, *P. aeruginosa*), which causes nosocomial and community-acquired infections in the Arkhangelsk

region, with an emphasis on the mechanisms of associative resistance. The analysis was based on data from the AMRmap national monitoring system for 2000-2022.

**Ключевые слова:** *Pseudomonas aeruginosa*; антибиотикорезистентность; ассоциативная устойчивость; нозокомиальные инфекции; внебольничные инфекции; Архангельская область; фармакология; AMRmap; колистин; множественная резистентность

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*; antibiotic resistance; associative stability; nosocomial infections; community-acquired infections; Arkhangelsk region; pharmacology; AMRmap; colistin; multiple resistance

Установлено, что *P. aeruginosa* остается одним из основных возбудителей внутрибольничных инфекций, характеризуясь крайне высоким уровнем множественной устойчивости. В госпитальной среде выявлено формирование устойчивых кластеров, где резистентность к одному антибиотику ассоциирована с неэффективностью других классов, особенно  $\beta$ -лактамов, фторхинолонов и аминогликозидов [1]. При внебольничных инфекциях наблюдается снижение резистентности, однако показатели чувствительности также оказались ниже российских. Колистин сохраняет максимальную активность и остается единственным препаратом, не вовлеченным в формирование ассоциативной устойчивости.

Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической значимости проблемы множественной и ассоциативной устойчивости *P. aeruginosa* в Архангельской области. Результаты подчеркивают необходимость постоянного регионального мониторинга резистентности.

#### Введение

Открытие антибиотиков позволило бороться с большей частью инфекций, но движущая форма естественного отбора привела нас в настоящее время к ситуации развития резистентности: микроорганизмы адаптировались обезвреживать лекарственные препараты [2, 3, 4].

*P. aeruginosa* занимает одно из ведущих мест среди возбудителей тяжелых внутрибольничных инфекций, особенно у пациентов отделений интенсивной терапии, с ожогами, хроническими заболеваниями дыхательных путей и иммунодефицитными состояниями. Клиническая значимость выражается в выраженной множественной устойчивостью к большинству антибактериальных препаратов. За последние десятилетия отмечается стремительный рост числа штаммов, устойчивых к  $\beta$ -лактамам, карбапенемам, фторхинолонам и аминогликозидам, что значительно ограничивает возможности фармакотерапии [7, 9, 11].

Антибиотикорезистентность остается одной из значимых проблем в здравоохранении России и мира. ВОЗ относит *P. aeruginosa* к категории «высокоприоритетная» [20]. Глобальная оценка устойчивых штаммов показала 34,7 % из 163 исследований (58 344 случая из 39 стран) за период 2014-2024

оказались устойчивы даже к последней линии лечения [20]. Вышеперечисленное только подтверждает включение данного инфекционного агента в группу ESKAPE (аббревиатура по первым буквам микроорганизмов *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) - группа наиболее высоковирулентных и устойчивых антибиотиков, которые распространены особенно в больницах [12, 13].

Ситуацию усугубляет горизонтальная передача генов карбапенемаз и активных систем эффлюкса, а также способность бактерии к быстрой адаптации под влиянием антибактериальной терапии. В результате выбор эффективных препаратов часто сводится к применению антибиотиков «последнего резерва», что сопровождается высоким риском токсических осложнений. [4,5]

Цель данной работы: проанализировать ретроспективно антибиотикорезистентность *P. aeruginosa* в Архангельской области, сравнив ее уровень с показателями по всей России, а также уровень устойчивости в срезах нозокомиальных и внебольничных инфекций за период с 2000 по 2022 гг по данным национальной системы мониторинга AMRmap.

Задачи:

1. Описать и сравнить профили резистентности *P. aeruginosa* в нозокомиальных инфекциях России и Архангельской области за указанный период.
2. Описать и сравнить профили резистентности *P. aeruginosa* в группе внебольничных инфекций России и Архангельской области за указанный период.
3. Резюмировать данные для оценки уровня антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* в Архангельской области.

#### Структура нозокомиальных инфекций в России

Согласно данным национальной системы мониторинга AMRmap (N = 38 486 случаев), наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций в России являются представители семейства Enterobacterales и неферментирующие грамотрицательные бактерии (рисунок 1).



Рис.1. Распространенность возбудителей нозокомиальных инфекций в России в период с 1997 - 2022 г (согласно данным национальной системы мониторинга AMRmap)

Лидирующую позицию занимает *Klebsiella pneumoniae*, на долю которой приходится 22,9% всех изолятов. На втором месте находится *P. aeruginosa* (18,3%), подтверждая значимость в развитии тяжелых госпитальных инфекций и формировании устойчивости к противомикробным препаратам. Далее следуют *Acinetobacter baumannii* (13,8%) и *Escherichia coli* (13,0%), которые также показывают высокую множественную лекарственную устойчивость.

Среди грамположительных микроорганизмов ведущую роль играет *Staphylococcus aureus* (10,9%), включая метициллин-резистентные штаммы (MRSA), представляющие значимую угрозу в условиях стационара. Реже выявляются представители рода *Enterococcus* (*E. faecalis* - 3,3%, *E. faecium* - 2,3%), а также такие возбудители, как

*Enterobacter cloacae* (2,5%), *Proteus mirabilis* (2,5%) и *Stenotrophomonas maltophilia* (2,1%).

Таким образом, структура нозокомиальных инфекций в России характеризуется доминированием грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) и значимым вкладом *S. aureus*. Особое внимание следует уделять синегнойной палочке как второму по частоте возбудителю, учитывая ее выраженную множественную резистентность. [7]

### Профиль резистентности *P. aeruginosa* в нозокомиальных инфекциях России

По данным национальной системы AMRmap (2000-2022 гг.), устойчивость *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам в Российской Федерации остается серьезной клинической проблемой (рис. 2).

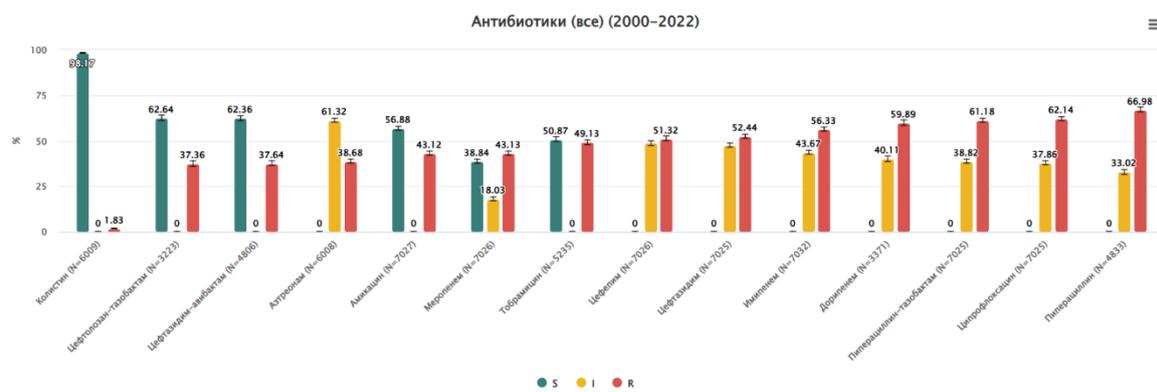


Рис.2. Степень чувствительности *P. aeruginosa* из группы нозокомиальных инфекций к антибиотикам на основании данных, полученных в период 2000-2022 г в России

Наиболее высокую активность сохраняет колистин: чувствительными к нему остаются более 98% изолятов, что подтверждает его роль как препарата «последнего резерва».

В то же время чувствительность к другим классам антибиотиков в целом остается низкой [17]:

1) ефтолозан-тазобактам и цефтазидим-авибактам сохраняли эффективность примерно в 62%

случаев, что делает их наиболее перспективными средствами среди β-лактамов с ингибиторами β-лактамазы.

2) классические β-лактамы показывают ограниченную активность: чувствительность к азтреонаму составила 61,3%, к цефепиму - 51,3%, к цефтазидиму - 52,4%.

3) среди аминогликозидов амикацин сохраняет эффективность у 56,9% изолятов, тобрамицин - у 50,9%.

4) уровень чувствительности к карбапенемам остается критически низким: меропенем - 38,8%, имипенем - 43,7%, дорипенем - 40,1%.

5) фторхинолоны (ципрофлоксацин) показали чувствительность на уровне 37,9%.

б) пиперациллин и его комбинация с тазобактамом также характеризовались низкими показателями: 33,0% и 38,8% чувствительных изолятов соответственно.

Таким образом, в масштабах России прослеживается тенденция к снижению эффективности большинства антибиотиков против *P. aeruginosa*. Исключения составляют новые ингибиторзащищенные  $\beta$ -лактамы (цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авибактам), которые пока сохраняют умеренную активность, и колистин, эффективность которого остается максимально высокой.

**Анализ ассоциативной устойчивости *P. aeruginosa* в Российской Федерации (данные AMRmap, 2000-2022 гг.) показывает выраженную взаимосвязь между резистентностью к различным группам антибактериальных препаратов.**

|                         | Азтреонам | Амикацин | Дорипенем | Имипенем | Колистин | Меропенем | Пиперациллин | Пиперациллин-тазобактам | Тобрамицин | Цефепим | Цефтазидим | Цефтазидим-авибактам | Цефтолозан-тазобактам | Ципрофлоксацин |
|-------------------------|-----------|----------|-----------|----------|----------|-----------|--------------|-------------------------|------------|---------|------------|----------------------|-----------------------|----------------|
| Азтреонам               | 100       | 65,02    | 83,58     | 80,46    | 2,02     | 31,6      | 90,73        | 88,98                   | 70,27      | 81,45   | 80,94      | 61,2                 | 60,16                 | 85,5           |
| Амикацин                | 57,85     | 100      | 90,57     | 86,57    | 2,22     | 76,07     | 94,43        | 93,69                   | 96,84      | 86,47   | 87         | 78,12                | 82,21                 | 97,46          |
| Дорипенем               | 54,19     | 70,82    | 100       | 92,22    | 2,63     | 78,95     | 90,99        | 89,89                   | 82,26      | 80,63   | 82,66      | 65,48                | 68,59                 | 91,18          |
| Имипенем                | 52,57     | 66,23    | 89,82     | 100      | 2,22     | 73,44     | 86,15        | 83,82                   | 75,38      | 74,85   | 76,19      | 61,63                | 64,46                 | 85,74          |
| Колистин                | 42,73     | 52,73    | 60,92     | 71,82    | 100      | 49,09     | 73,53        | 70,91                   | 62,69      | 65,45   | 68,81      | 42,31                | 50                    | 78,18          |
| Меропенем               | 60,42     | 76,07    | 97,97     | 95,94    | 1,96     | 100       | 92,98        | 91,81                   | 87,07      | 84,13   | 84,72      | 72,12                | 73,45                 | 93,91          |
| Пиперациллин            | 53,32     | 64,91    | 82,34     | 75,37    | 2,98     | 60,15     | 100          | 94,38                   | 79,39      | 79,39   | 80,11      | 63,19                | 63,91                 | 88,42          |
| Пиперациллин-тазобактам | 57,29     | 66,03    | 84,14     | 72,17    | 2,16     | 64,7      | 97,88        | 100                     | 78,54      | 80,15   | 82,57      | 64,06                | 65,21                 | 87,37          |
| Тобрамицин              | 56,63     | 82,27    | 91,13     | 91,48    | 1,63     | 83,04     | 92,69        | 92,1                    | 100        | 84,44   | 87,2       | 72,2                 | 78,29                 | 96,11          |
| Цефепим                 | 62,89     | 78,66    | 89,11     | 82,16    | 2,39     | 70,69     | 96,47        | 95,56                   | 86,7       | 100     | 89,49      | 77,4                 | 79,53                 | 92,6           |
| Цефтазидим              | 58,82     | 70,55    | 86,43     | 81,86    | 2,35     | 69,68     | 97,26        | 96,36                   | 82,79      | 87,6    | 100        | 72,58                | 76,07                 | 90,07          |
| Цефтазидим-авибактам    | 63,9      | 83,86    | 97,26     | 94,75    | 1,22     | 90,88     | 96,84        | 97,68                   | 94,47      | 97,51   | 99,34      | 100                  | 92,38                 | 96,85          |
| Цефтолозан-тазобактам   | 60,71     | 85,22    | 93,29     | 94,02    | 1,25     | 88,46     | 93,51        | 96,51                   | 96,76      | 95,18   | 99         | 87,62                | 100                   | 97,09          |
| Ципрофлоксацин          | 54,44     | 62,65    | 81,28     | 72,73    | 2,36     | 65,2      | 87,79        | 86,04                   | 80,91      | 76,49   | 76,01      | 62,6                 | 65,93                 | 100            |

Рис. 3. Ассоциативная устойчивость *P. aeruginosa* из группы нозокомиальных инфекций к антимикробным препаратам в России на основании данных, полученных в период 1997-2022 г

Таким образом, в масштабах России формируется устойчивая мультирезистентность *P. aeruginosa* с выраженной ассоциацией между различными классами антибиотиков, что резко ограничивает возможности клинической терапии и требует внедрения комбинированных схем лечения, постоянного эпидемиологического надзора и разработки новых фармакологических стратегий.

Наиболее высокие уровни сопряженной устойчивости выявлены между карбапенемами, цефалоспоридами и фторхинолонами: устойчивость к дорипенему в 97-98% случаев сочеталась с устойчивостью к меропенему, имипенему, а также к цефтазидиму, цефепиму и ципрофлоксацину. Аналогичная тенденция отмечена для пиперациллина и его комбинации с тазобактамом (ассоциативная устойчивость 90-95% с большинством  $\beta$ -лактамов).

Современные комбинации  $\beta$ -лактамов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (цефтазидим-авибактам, цефтолозан-тазобактам) демонстрировали высокий уровень ассоциативной устойчивости - более 90% случаев перекрестной резистентности с традиционными препаратами. Это указывает на то, что механизмы устойчивости, в России, не ограничиваются продукцией ингибируемых  $\beta$ -лактамаз, а включают эффлюксные системы и потерю пориновых каналов. [11, 18, 19]

Интересно, что колистин выделялся из общей картины: ассоциативная устойчивость с другими препаратами была значительно ниже (42-70%), что подтверждает его как препарата последнего резерва. Однако даже здесь выявлены случаи ассоциации с устойчивостью к другим антибиотикам, что может указывать на появление панрезистентных штаммов (рис. 3).

**Профиль резистентности *P. aeruginosa* в нозокомиальных инфекциях Архангельской области**

Согласно данным национальной системы мониторинга антимикробной резистентности AMRmap (2016-2019 гг.), в Архангельской области отмечается неблагоприятная ситуация с чувствительностью *P. aeruginosa* к основным группам антибактериальных препаратов среди нозокомиальных заболеваний (рис. 4).

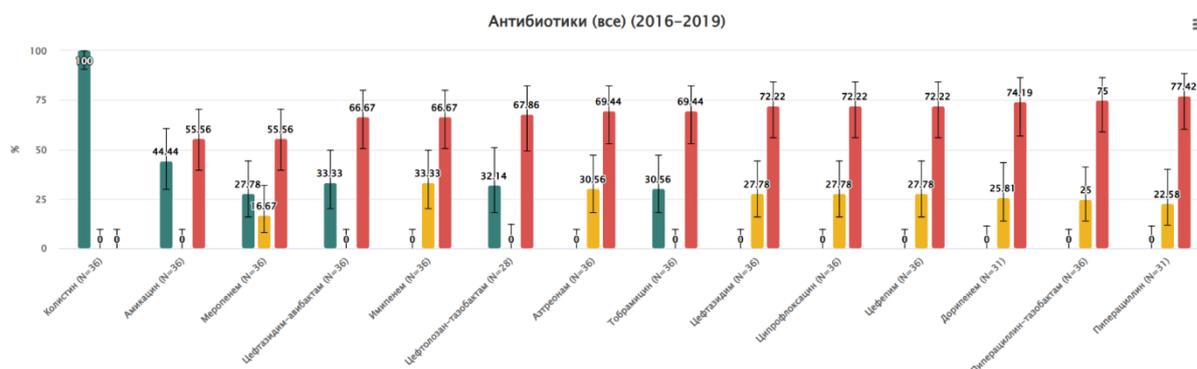


Рис. 4. Степень чувствительности *P. aeruginosa* из группы нозокомиальных инфекций к антибиотикам на основании данных, полученных в период 2016-2019 г в Архангельской области

Единственным антибиотиком, полностью сохраняющим активность против клинических изолятов, остается колистин (100% чувствительных штаммов). Остальные классы демонстрируют низкую эффективность. Так, уровень чувствительности к аминогликозидам составил лишь 44,4% (амикацин). Для карбапенемов показатели были еще ниже: меропенем - 27,8%, имипенем - 33,3%, дорипенем - 25,8%. Среди цефалоспоринов также зафиксированы низкие значения: цефтазидим и цефепим - по 30,6% и 27,8% соответственно.

Фторхинолоны (ципрофлоксацин) показали чувствительность только у 27,8% изолятов, что указывает на практически повсеместное распространение устойчивости в регионе. Аналогичная ситуация наблюдается и для монобактама азтреонама (32,1%).

Особое внимание привлекают данные по современным комбинациям  $\beta$ -лактамов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз: чувствительность к цефтазидим-авибактаму составила всего 16,7%, а к пиперациллин-тазобактаму - 25,0%. Это свидетельствует о распространении механизмов резистентности, не ингибируемых ингибиторами  $\beta$ -лактамаз.

Таким образом, подавляющее большинство штаммов *P. aeruginosa* в Архангельской области характеризуются множественной устойчивостью. Реальные терапевтические возможности ограничены применением колистина, что сопряжено с высоким риском токсических осложнений и отражает мировую тенденцию к сокращению арсенала эффективных средств против синегнойной палочки.

По результатам анализа ассоциативной устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* в Архангельской области (2016-2019 гг.) установлено, что резистентность к большинству антибактериальных средств носит комплексный характер. Практически все пары препаратов, за исключением колистина, демонстрируют высокий уровень сопряженной устойчивости. Так, штаммы, устойчивые к дорипенему, с вероятностью 95-100% оказывались резистентными и к другим  $\beta$ -лактамам (меропенему, имипенему, цефтазидиму, цефепиму), а также к фторхинолонам и аминогликозидам. Аналогичные закономерности выявлены для пиперациллина-тазобактама и цефепима: у более чем 90% изолятов их резистентность сочеталась с устойчивостью к другим антибиотикам, включая препараты «резервных» групп.

Особое внимание заслуживает ситуация с современными комбинациями  $\beta$ -лактамов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз. Для цефтазидим-авибактама и цефтолозан-тазобактама ассоциативная устойчивость составила более 90% практически со всеми применяемыми препаратами. Это указывает на то, что распространенные в регионе механизмы резистентности не блокируются стандартными ингибиторами  $\beta$ -лактамаз. Единственным исключением остается колистин, для которого не выявлено сопряженной устойчивости: штаммы, чувствительные к нему, могли быть устойчивыми ко всем другим антибиотикам. Это подтверждает особую роль колистина как препарата последнего резерва, но одновременно подчеркивает риски в случае потери его эффективности (рис. 5).

|                         | Азтреонам | Амикацин | Дорипенем | Имипенем | Колистин | Меропенем | Пиперацillin-тазобактам | Пиперацillin-тазобактам | Тобрамицин | Цефепим | Цефтазидим | Цефтазидим-авибактам | Цефтолозан-тазобактам | Ципрофлоксацин |
|-------------------------|-----------|----------|-----------|----------|----------|-----------|-------------------------|-------------------------|------------|---------|------------|----------------------|-----------------------|----------------|
| Азтреонам               | 100       | 68       | 90.91     | 84       | 0        | 72        | 90.91                   | 92                      | 88         | 92      | 88         | 84                   | 88.89                 | 92             |
| Амикацин                | 85        | 100      | 100       | 95       | 0        | 75        | 100                     | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                  | 100                   | 100            |
| Дорипенем               | 86.96     | 78.26    | 100       | 91.3     | 0        | 73.91     | 95.65                   | 95.65                   | 91.3       | 95.65   | 95.65      | 91.3                 | 88.89                 | 95.65          |
| Имипенем                | 87.5      | 79.17    | 100       | 100      | 0        | 79.17     | 100                     | 100                     | 95.83      | 100     | 100        | 95.83                | 94.74                 | 100            |
| Колистин                |           |          |           |          | 100      |           |                         |                         |            |         |            |                      |                       |                |
| Меропенем               | 90        | 75       | 100       | 95       | 0        | 100       | 100                     | 100                     | 95         | 100     | 100        | 95                   | 93.33                 | 100            |
| Пиперацillin            | 83.33     | 75       | 91.67     | 87.5     | 0        | 70.83     | 100                     | 95.83                   | 87.5       | 91.67   | 91.67      | 87.5                 | 88.89                 | 95.83          |
| Пиперацillin-тазобактам | 85.19     | 74.07    | 95.65     | 88.89    | 0        | 74.07     | 100                     | 100                     | 88.89      | 92.59   | 96.3       | 88.89                | 90.48                 | 96.3           |
| Тобрамицин              | 88        | 80       | 95.45     | 92       | 0        | 76        | 95.45                   | 96                      | 100        | 100     | 96         | 96                   | 100                   | 95             |
| Цефепим                 | 88.46     | 76.92    | 95.65     | 92.31    | 0        | 76.92     | 95.65                   | 96.15                   | 96.15      | 100     | 96.15      | 92.31                | 95                    | 96.15          |
| Цефтазидим              | 84.62     | 76.92    | 100       | 92.31    | 0        | 76.92     | 100                     | 100                     | 92.31      | 96.15   | 100        | 92.31                | 90.48                 | 96.15          |
| Цефтазидим-авибактам    | 87.5      | 83.33    | 100       | 95.83    | 0        | 79.17     | 100                     | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                  | 100                   | 100            |
| Цефтолозан-тазобактам   | 84.21     | 89.47    | 100       | 94.74    | 0        | 73.68     | 100                     | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                  | 100                   | 100            |
| Ципрофлоксацин          | 88.46     | 76.92    | 95.65     | 92.31    | 0        | 76.92     | 100                     | 100                     | 92.31      | 96.15   | 96.15      | 92.31                | 95                    | 100            |

Рис. 5. Ассоциативная устойчивость *P. aeruginosa* из группы нозокомиальных инфекций к антимикробным препаратам в Архангельской области на основании данных, полученных в период 1997-2022 г

Таким образом, выявленные данные свидетельствуют о формировании у *P. aeruginosa* в Архангельской области широкой мультирезистентности с выраженной тенденцией к ассоциации между различными классами антибактериальных средств. Это резко снижает эффективность использования антибиотиков и диктует необходимость применения комбинированной терапии, индивидуализированного подбора схем и поиска новых фармакологических стратегий.

Сопоставление региональных данных (Архангельская область, 2016-2019 гг.) с общероссийской статистикой (2000-2022 гг., AMRmap) выявило различия в уровне антибиотикорезистентности *P. aeruginosa*. В обеих выборках прослеживается крайне высокая устойчивость к большинству антибиотиков, кроме колистина. Однако в Архангельской области показатели устойчивости оказались выше среднероссийских, что указывает на локальную эпидемиологическую проблему.

К колистину по России чувствительность 98,2%, а по Архангельской области 100%. Препарат остается единственным надежным вариантом терапии и в стране, и в регионе.

К карбапенемам по России чувствительность представлена следующим образом: меропенем - 38,8%, имипенем - 43,7%, дорипенем - 40,1% чувствительных штаммов. Архангельская область: меропенем - 27,8%, имипенем - 33,3%, дорипенем - 25,8%. В Архангельске чувствительность ниже на ~10-15%, что указывает на более широкое распространение карбапенем-резистентных штаммов.

К цефалоспорином чувствительность по России: цефепим - 51,3%, цефтазидим - 52,4%. Архангельская область: цефепим - 27,8%, цефтазидим - 30,6%. Региональные значения почти в 2 раза хуже.

К фторхинолонам (ципрофлоксацин) чувствительность в России - 37,9%. В Архангельской области - 27,8%. Региональные показатели также ниже.

К аминогликозидам (амикацин, тобрамицин) чувствительность в России: амикацин - 56,9%, тобрамицин - 50,9%. В Архангельской области: амикацин - 44,4%, тобрамицин - 30,6%. В регионе выявлен более высокий уровень устойчивости.

Эффективность новых комбинаций (цефтазидим-авибактам, цефтолозан-тазобактам, пиперацillin-тазобактам) в России 62-63% (для цефтазидим-авибактама и цефтолозан-тазобактама), пиперацillin-тазобактам - 38,8%. В Архангельской области: цефтазидим-авибактам - 16,7%, цефтолозан-тазобактам - 32,1%, пиперацillin-тазобактам - 25,0%. В Архангельске эти препараты почти утратили активность.

#### Структура внебольничных инфекций

Согласно данным AMRmap (n=21109), в структуре внебольничных инфекций в Российской Федерации доминируют энтеробактерии и грамположительные кокки. На первом месте находится *Escherichia coli* (26,7%), являющаяся основным возбудителем инфекций мочевыводящих путей. Второе место занимает *Staphylococcus aureus* (16,0%), сохраняющий ведущую роль в патологии кожи, мягких тканей и дыхательных путей. Далее следуют *Streptococcus pneumoniae* (12,4%) и *Streptococcus pyogenes* (11,1%), традиционно ассоциированные с инфекциями дыхательных путей и ЛОР-органов. *Klebsiella pneumoniae* занимает 7,5%, демонстрируя меньшее значение во внебольничных инфекциях по сравнению с нозокомиальными (рис. 6).



Рис. 6. Распространенность возбудителей внебольничных инфекций в России в период с 1997 - 2022 г.

Роль *P. aeruginosa* при внебольничных инфекциях ограничена - 5,1%, что значительно ниже ее вклада в структуру внутрибольничных инфекций (18,3% по России в целом). Более редкими возбудителями являются *Haemophilus influenzae* (4,8%), *Enterococcus faecalis* (2,7%), *Proteus mirabilis* (2,1%) и *Enterobacter cloacae* (1,4%). Таким образом, для внебольничных инфекций характерна преобладающая роль энтеробактерий и стрептококков, тогда как *P. aeruginosa* встречается относительно редко по сравнению с нозокомиальными инфекциями.

#### Профиль резистентности *P. aeruginosa* во внебольничных инфекциях России

Согласно данным AMRmap (2004-2022 гг.), внебольничные штаммы *P. aeruginosa* демонстрируют существенно более высокий уровень чувствительности к антибактериальным препаратам по сравнению с госпитальными изолятами. Максимальная активность сохраняется у колистина

(99,3% чувствительных штаммов), что соответствует его роли препарата резерва. Среди современных комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз отмечается высокая эффективность: цефтолозан-тазобактам - 93,3%, цефтазидим-авибактам - 92,7% чувствительных изолятов. Карбапенемы демонстрировали сохранение активности на умеренном уровне: меропенем - 78,8% чувствительных штаммов (10,6% резистентных), дорипенем - 82,6% (17,4% резистентных), имипенем - 71,6% (28,4% резистентных). Уровень чувствительности к аминогликозидам остается высоким: амикацин - 86,9%, тобрамицин - 81,4%. Цефепим также демонстрировал высокую активность (84,3%), в то время как чувствительность к цефтазидиму составляла 81,0%. Более низкие показатели зафиксированы для фторхинолонов (ципрофлоксацин): 71,7% чувствительных изолятов при 28,3% резистентных. Пиперациллин и его комбинации показали чувствительность около 71,6% (рис. 7).

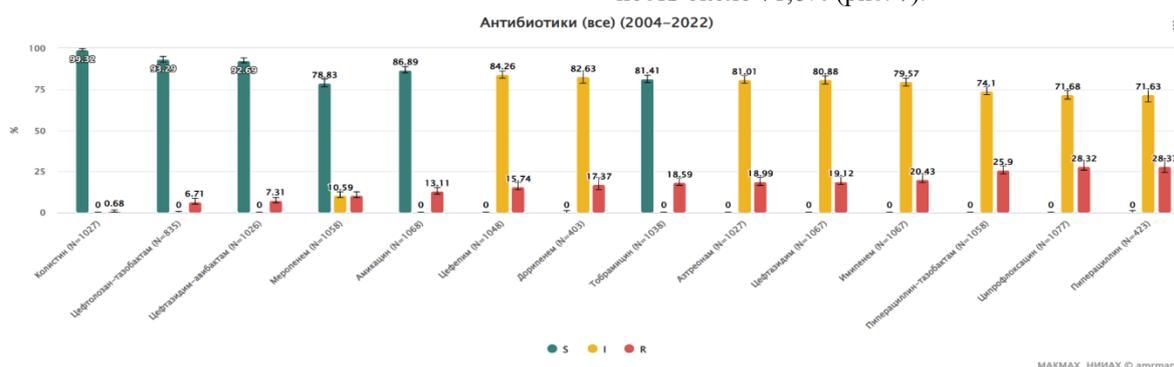


Рис. 7. Степень чувствительности *P. aeruginosa* из группы внебольничных инфекций к антибиотикам на основании данных, полученных в период 2000-2022 г в России

Таким образом, внебольничные штаммы *P. aeruginosa* в России сохраняют высокую чувствительность к большинству антибиотиков, особенно к новым ингибиторзащищенным β-лактамам, аминогликозидам и цефепиму. Наиболее проблемными остаются устойчивость к карбапенемам (около 20-30%) и фторхинолонам (более четверти штаммов резистентны).

Анализ данных AMRmap (2000-2022 гг.) свидетельствует о выраженной ассоциативной устойчивости *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам в масштабах Российской Федерации (рис. 8).

Наиболее высокие уровни сопряженной резистентности отмечены между представителями группы β-лактамов, в особенности между карбапе-

немами (меропенем, дорипенем, имипенем), цефалоспорины (цефтазидим, цефепим) и ингибитор-защищенными комбинациями (пиперациллин-тазобактам, цефтазидим-авибактам, цефтолозан-тазобактам). Так, устойчивость к меропенему более чем

в 90% случаев сопровождалась устойчивостью к дорипенему и имипенему, а также к цефепиму и цефтазидиму.



Рис. 8. Ассоциативная устойчивость *P. aeruginosa* из группы внебольничных инфекций к антимикробным препаратам в России на основании данных, полученных в период 1997-2022 г

Сильная взаимосвязь прослеживается и между устойчивостью к пиперациллину и его комбинации с тазобактамом, а также с цефалоспорины, что указывает на ограничение применения этих препаратов. Современные  $\beta$ -лактамы с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз, несмотря на относительную эффективность в общей популяции, также демонстрируют высокий уровень перекрестной устойчивости - от 65 до 85% случаев, что подтверждает наличие в популяции механизмов, выходящих за пределы действия ингибиторов (например, эффлюкс и потеря поринов) [11].

Для аминогликозидов (амикацин, тобрамицин) выявлены умеренные уровни сопряженной резистентности, но и здесь более половины резистентных штаммов к одному препарату проявляли устойчивость и к другому. Фторхинолоны (ципрофлоксацин) также часто ассоциировались с устойчивостью к  $\beta$ -лактамам (до 70-80%).

Единственным исключением остается колистин: сопряженная устойчивость с другими антибиотиками встречалась крайне редко (<15%), что подтверждает его особый статус как препарата последнего резерва.

Таким образом, *P. aeruginosa* в России характеризуется формированием устойчивых кластеров перекрестной резистентности, в первую очередь среди  $\beta$ -лактамов и фторхинолонов. Это резко снижает эффективность терапии и подчеркивает необходимость комбинированных схем лечения и строгого контроля использования антибиотиков.

### Сравнение устойчивости *P. aeruginosa* при нозокомиальных и внебольничных инфекциях в России

Сравнение данных национальной системы AMRmap по устойчивости *P. aeruginosa* при нозокомиальных и внебольничных инфекциях выявило различия в чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам.

Внебольничные штаммы в целом сохраняют высокий уровень чувствительности: от 70 до 95% для большинства антибиотиков. Особенно выраженная активность наблюдается у современных комбинаций  $\beta$ -лактамов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авибактам), эффективность которых достигает 92-93%. Высокие показатели отмечены и для аминогликозидов (амикацин 86,9%, тобрамицин 81,4%) и цефалоспоринов (цефепим 84,3%, цефтазидим 81,0%). Умеренно снижена активность карбапенемов (72-83% чувствительных изолятов) и фторхинолонов (71,7%).

Госпитальные штаммы характеризуются значительно более высоким уровнем множественной устойчивости. Чувствительность к карбапенемам в нозокомиальных изолятах не превышает 27-44%, к аминогликозидам - 44-51%, к цефалоспорины - около 51-52%. Особенно неблагоприятна ситуация с фторхинолонами: лишь 37,9% штаммов остаются чувствительными, тогда как устойчивыми являются более 60%. Даже современные  $\beta$ -лактамы с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз, оставаясь ведущими

средствами терапии, демонстрируют эффективность лишь у 62-63% изолятов, что в 1,5 раза ниже, чем при внебольничных инфекциях.

Единственным антибиотиком, сохраняющим практически полную активность как при внебольничных, так и при внутрибольничных инфекциях, остается колистин (более 98% чувствительных штаммов).

Таким образом, *P. aeruginosa*, выделяемая при нозокомиальных инфекциях, отличается существенно более высокой частотой устойчивости по сравнению с внебольничными изолятами. Наиболее выраженные различия наблюдаются в отноше-

нии карбапенемов, фторхинолонов и ингибиторзащищенных β-лактамов. Эти данные подчеркивают необходимость строгого контроля за применением антимикробных средств в стационарах и поиска альтернативного лечения.

**Профиль резистентности *P. aeruginosa* во внебольничных инфекциях Архангельской области**

По данным AMRmap (2016-2019 гг.), внебольничные штаммы *P. aeruginosa* в Архангельской области характеризуются относительно более высокой чувствительностью к антибиотикам по сравнению с госпитальными изолятами, однако показатели остаются ниже среднероссийских.

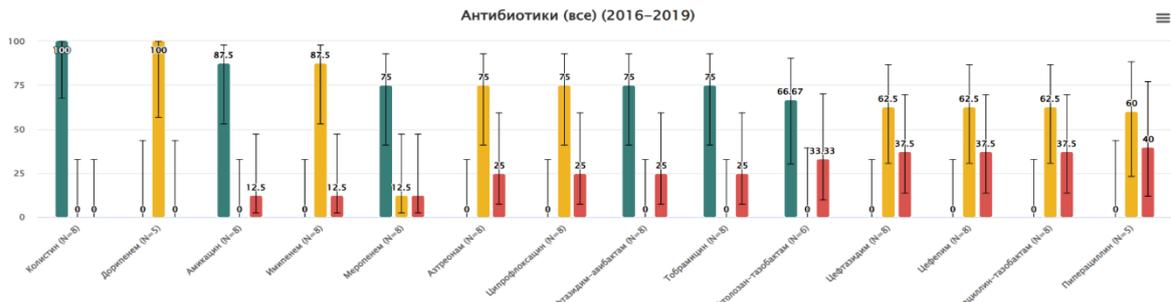


Рис.9. Степень чувствительности *P. aeruginosa* из группы внебольничных инфекций к антибиотикам на основании данных, полученных в период 2016 - 2019 г в Архангельской области

Колистин сохранял полную активность (100% чувствительных штаммов). Среди β-лактамов наиболее высокую эффективность демонстрировал дорипенем (100%), тогда как чувствительность к имипенему и меропенему составила 75%, при этом резистентность достигала 12,5%. Уровень чувствительности к аминогликозидам был высоким: амикацин - 87,5% (резистентность 12,5%), тобрамицин - 75%. Среди фторхинолонов ципрофлоксацин показал чувствительность у 75% штаммов (25% резистентных). Для цефепима, цефтазидима и пиперацилина-тазобактама отмечена чувствительность около 62,5%, при этом у трети штаммов выявлялась

резистентность. Современные комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз (цефтолозан-тазобактам) демонстрировали эффективность в 66,7% случаев. Наименее активным оказался пиперацилин: только 60% чувствительных изолятов при 40% резистентных.

Таким образом, внебольничные штаммы *P. aeruginosa* в Архангельской области демонстрируют более высокую чувствительность, чем нозокомиальные, однако уровень резистентности в регионе остается заметно выше среднероссийских показателей. Это подчеркивает локальную эпидемиологическую проблему и необходимость контроля за применением антибиотиков.

|                         | Азтронам | Амикацин | Дорипенем | Имипенем | Колистин | Меропенем | Пиперацillin | Пиперацillin-тазобактам | Тобрамицин | Цефепим | Цефтазидим | Цефтазидим-азлабактам | Цефтолозан-тазобактам | Ципрофлоксацин |
|-------------------------|----------|----------|-----------|----------|----------|-----------|--------------|-------------------------|------------|---------|------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| Азтронам                | 100      | 50       | 0         | 50       | 0        | 50        | 100          | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                   | 100                   | 100            |
| Амикацин                | 100      | 100      |           | 100      | 0        | 100       |              | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                   | 100                   | 100            |
| Дорипенем               |          |          | 100       |          |          |           |              |                         |            |         |            |                       |                       |                |
| Имипенем                | 100      | 100      |           | 100      | 0        | 100       |              | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                   | 100                   | 100            |
| Колистин                |          |          |           |          | 100      |           |              |                         |            |         |            |                       |                       |                |
| Меропенем               | 100      | 100      |           | 100      | 0        | 100       |              | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                   | 100                   | 100            |
| Пиперацillin            | 50       | 0        | 0         | 0        | 0        | 0         | 100          | 100                     | 50         | 100     | 100        | 100                   | 50                    | 50             |
| Пиперацillin-тазобактам | 66.67    | 33.33    | 0         | 33.33    | 0        | 33.33     | 100          | 100                     | 66.67      | 100     | 100        | 66.67                 | 66.67                 | 66.67          |
| Тобрамицин              | 100      | 50       | 0         | 50       | 0        | 50        | 100          | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                   | 100                   | 100            |
| Цефепим                 | 66.67    | 33.33    | 0         | 33.33    | 0        | 33.33     | 100          | 100                     | 66.67      | 100     | 100        | 66.67                 | 66.67                 | 66.67          |
| Цефтазидим              | 66.67    | 33.33    | 0         | 33.33    | 0        | 33.33     | 100          | 100                     | 66.67      | 100     | 100        | 66.67                 | 66.67                 | 66.67          |
| Цефтазидим-азлабактам   | 100      | 50       | 0         | 50       | 0        | 50        | 100          | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                   | 100                   | 100            |
| Цефтолозан-тазобактам   | 100      | 50       | 0         | 50       | 0        | 50        | 100          | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                   | 100                   | 100            |
| Ципрофлоксацин          | 100      | 50       | 0         | 50       | 0        | 50        | 100          | 100                     | 100        | 100     | 100        | 100                   | 100                   | 100            |

Рис. 10. Ассоциативная устойчивость *P. aeruginosa* из группы внебольничных инфекций к антимикробным препаратам в Архангельской области на основании данных, полученных в период 1997-2022 г

По данным AMRmap (2016-2019 гг.), ассоциативная устойчивость *P. aeruginosa* в Архангельской области характеризуется крайне высоким уровнем сопряженности между большинством антибактериальных препаратов.

Для карбапенемов (меропенем, дорипенем, имипенем) отмечается почти полная взаимосвязь: резистентность к одному препарату в 100% случаев сочеталась с резистентностью к другим представителям этой группы. Аналогичная ситуация наблюдается для цефалоспоринов (цефтазидим, цефепим) и ингибиторзащищенных  $\beta$ -лактамов (цефтазидим-авибактам, цефтолозан-тазобактам, пиперациллин-тазобактам), где сопряженная устойчивость также достигала 100% в большинстве комбинаций. Для фторхинолонов (ципрофлоксацин) выявлена стопроцентная устойчивость с  $\beta$ -лактамами, что резко ограничивает возможность их ротации. Аминогликозиды (амикацин, тобрамицин) демонстрировали умеренные связи (50-66%), однако в сочетании с  $\beta$ -лактамами и фторхинолонами устойчивость также формировала устойчивые кластеры. Единственным исключением остается колистин: сопряженной устойчивости практически не выявлено, что подтверждает его особую роль как препарата последнего резерва.

#### **Сравнение устойчивости *P. aeruginosa* при внебольничных и нозокомиальных инфекциях Архангельской области**

Анализ данных AMRmap показал существенные различия в профиле ассоциативной устойчивости *P. aeruginosa* в зависимости от источника инфекции.

Для нозокомиальных изолятов характерна практически полная сопряженная устойчивость: резистентность к одному препарату в большинстве случаев сопровождается устойчивостью и к другим. Особенно это касается  $\beta$ -лактамов - карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем), цефалоспоринов (цефтазидим, цефепим) и ингибиторзащищенных комбинаций (пиперациллин-тазобактам, цефтазидим-авибактам, цефтолозан-тазобактам), где показатели ассоциативной устойчивости достигают 90-100%. Высокая сопряженность выявлена и для фторхинолонов (ципрофлоксацин), которые в госпитальных условиях практически всегда входят в общий кластер устойчивости. Аминогликозиды (амикацин, тобрамицин) также демонстрировали значительные уровни перекрестной резистентности (до 70-80%).

Во внебольничных инфекциях ассоциативная устойчивость выражена слабее. Для  $\beta$ -лактамов и фторхинолонов она составляет около 50-70%, а для аминогликозидов - 40-55%. Это указывает на то, что вне госпиталей сохраняются возможности использования антибактериальных препаратов и подбора альтернативных схем лечения. Однако даже в этой группе уровень перекрестной устойчивости остается выше среднероссийских значений.

Единственным препаратом, не формирующим выраженной сопряженной резистентности ни в одной из групп, остается колистин, что подтверждает его статус как антибиотика последнего резерва.

Таким образом, для Архангельской области характерно, что нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa* формируют устойчивые штаммы резистентности с почти полной потерей возможности применения антибиотиков, тогда как внебольничные изоляты сохраняют возможность выбора, хоть и ограниченного.

#### **Сравнение устойчивости *P. aeruginosa* при внебольничных инфекциях в России и Архангельской области**

Сопоставление данных AMRmap показало выраженные региональные различия в уровне антибиотикорезистентности внебольничных штаммов *P. aeruginosa*.

В целом по России (2004-2022 гг.) внебольничные изоляты демонстрируют высокую чувствительность к большинству препаратов: цефтолозан-тазобактам и цефтазидим-авибактам эффективны у 92-93% штаммов, амикацин и тобрамицин - у 81-87%, цефепим и цефтазидим - у 81-84%. Чувствительность к карбапенемам (меропенем, имипенем, дорипенем) составляет 72-83%, а к фторхинолонам (ципрофлоксацин) - около 72%.

В Архангельской области (2016-2019 гг.) показатели чувствительности оказались ниже. Так, амикацин сохранял активность у 87,5% изолятов, но уже для тобрамицина чувствительность составляла 75%. Для карбапенемов выявлены серьезные ограничения: имипенем и меропенем активны лишь в 75% случаев, а резистентность достигала 12,5%. Цефалоспорины (цефепим, цефтазидим) и пиперациллин-тазобактам показывали чувствительность у 62,5% штаммов, что значительно ниже общероссийских показателей (81-84%). Отдельную тревогу вызывает пиперациллин, эффективность которого в регионе составила всего 60% при 40% резистентных изолятов.

Во всех сериях наблюдений колистин сохранял максимальную активность ( $\approx 100\%$  чувствительных штаммов), что подтверждает его роль препарата резерва.

Таким образом, внебольничные штаммы *P. aeruginosa* в Архангельской области демонстрируют более высокий уровень резистентности, чем в среднем по России. Особенно это касается  $\beta$ -лактамов и их комбинаций с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз, где уровень чувствительности в регионе ниже на 15-20%. Данные подчеркивают необходимость наблюдения.

#### **Колистин**

Колистин относится к группе циклических полипептидных антибиотиков, выделяемый *Bacillus polymixa*. Положительно заряженные аминокислотные остатки молекулы связываются с отрицательно заряженными фосфатными группами липида А, вытесняя ионы кальция и магния, стабилизирующие мембрану [13, 21]. Таким образом повышается ее проницаемость, приводящая к гибели клетки. Его механизм отличается от других групп антибиотиков, что и позволяет ему пока что оставаться эффективным

Препараты колистина представляют собой соль колистиметат натрия, которая подвергается

гидролизу в организме и превращается в колистин. Выпускают в следующих лекарственных формах:

1) порошок для приготовления раствора для внутривенного введения;

2) порошок для приготовления ингаляция.

Применяют в основном для лечения инфекций дыхательных путей при муковисцидозе, но из-за увеличения его использования начинает появляться резистентность, связанная с изменением липида А. В таком случае колистин не может связаться с микробной клеткой. Изменение мишени связывают с модификацией двухкомпонентной системы PhoP/PhoQ: активирует *arnBCADTEF*-оперон, который меняет ген липополисахарида, например добавляя фосфоэтаноламин, что уменьшает отрицательный заряд и снова вызывает устойчивость [8, 11, 15].

Также его применение ограничено вызываемыми побочными действиями, особенно на нервную и выделительную системы

#### Заключение

Проведенный анализ антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* на основании данных AMRmap позволяет сделать ряд выводов, имеющих значение для клинической практики и эпидемиологического надзора в Архангельской области.

Во-первых, синегнойная палочка играет ведущую роль как возбудитель нозокомиальных инфекций, при этом наблюдается высокий уровень множественной лекарственной устойчивости. В госпитальной среде у *P. aeruginosa* формируются устойчивые «кластеры резистентности»: резистентность к одному препарату почти всегда сопряжена с неэффективностью других антибактериальных средств, относящихся к различным фармакологическим группам. Особенно это проявляется для карбапенемов, цефалоспоринов и фторхинолонов, где показатели ассоциативной устойчивости достигают 90-100%. Таким образом, в стационарах Архангельской области складывается ситуация, когда применение традиционных схем лечения оказывается малоэффективным.

Во-вторых, во внебольничных инфекциях *P. aeruginosa* демонстрирует менее выраженную сопряженную устойчивость. Показатели ассоциативной резистентности здесь составляют 40-70%, что сохраняет возможности для выбора антибиотиков и схем лечения. Однако даже в этой группе уровень устойчивости выше среднероссийских значений, что указывает на региональные особенности циркуляции резистентных клонов и требует эпидемиологического наблюдения.

В-третьих, единственным препаратом, сохраняющим высокую эффективность как при нозокомиальных, так и при внебольничных инфекциях остается колистин. Сопряженная устойчивость с другими классами практически не выявлена, что подтверждает его особый статус как антибиотика последнего резерва. Тем не менее, ограниченность терапевтических опций и риск развития побочных эффектов при его применении делают необходимым поиск новых подходов к антимикробной терапии.

Результаты исследования показывают значимость проблемы антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* в Архангельской области. Высокий уровень перекрестной устойчивости в стационарах существенно ограничивает выбор эффективных препаратов и требует внедрения строгого контроля за назначением антибактериальных средств. Для внебольничных инфекций сохраняется больше вариантов для выбора лечения, однако тенденция к росту устойчивости указывает на необходимость постоянного мониторинга и рационального использования антибиотиков.

Таким образом, синегнойная палочка в Архангельской области представляет собой не только один из ведущих факторов нозокомиальных инфекций, но и источник серьезных фармакологических проблем, требующих комплексного подхода: эпидемиологический надзор и разработку новых стратегий противомикробной терапии.

#### Список источников

1. Сухорукова М. В., Эдельштейн М. В., Скленова Е. Ю., Иванчик Н. В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового исследования «МАРАФОН 2015–2016» // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 160–169.

2. Семёнов В.М., Дмитраченко Т.И., Жильцов И.В. Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам. *Мед. новости*. 2004;2:10–17.

3. Давидович Н.В., Соловьева Н.В., Башилова Е.Н., Бажукова Т.А. Эндоекологические аспекты устойчивости к антибиотикам: обзор литературы. *Экология человека*. 2020;5:31–36. doi: 10.33396/1728-0869-2020-5-31-36.

4. Калинин Е. О. Роль врожденного иммунитета человека в резистентности к *Pseudomonas aeruginosa*: основные механизмы / Е. О. Калинин, Е. В. Сорокина, В. Н. Столпникова // *Медицинский вестник МВД*. – 2024. – Т. 128, № 1(128). – С. 86-91. – doi:10.52341/20738080\_2023\_128\_1\_86.

5. Майданская, В. И. Проблема антибиотикорезистентности в условиях реальной клинической практики / В. И. Майданская, Г. С. Муравьева, Н. В. Симонова // *Научные труды Калужского государственного университета имени К.Э. Циолковского: Материалы Седьмых Калужских университетских чтений*, Калуга, 09–10 апреля 2025 года. – Калуга: Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского, 2025. – С. 94-99. – EDN CMWPBX.

6. Бочарова Ю. А., Кулешов К. В., Чеботарь И. В., Маянский Н. А. Феномен изменения чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к азтреонаму при формировании устойчивости к колистину *in vitro* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2025. — Т. 27, № 1. — С. 88–93.

7. Иванов А. В., Федорова И. С., Лазарева Е. А. Распространение антибиотикорезистентности

- среди грамотрицательных возбудителей госпитальных инфекций в России // *Российский медицинский журнал*. — 2022. — Т. 28, № 4. — С. 52–60.
8. Наримиса Н., Хашеми А., Мотамедифар М. Распространенность устойчивости к колистину среди клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*: систематический обзор и метаанализ // *ВМС Microbiology*. — 2024. — Т. 24, № 1. — С. 1–15.
9. Сухорукова М. В., Эдельштейн М. В., Скленова Е. Ю., Иванчик Н. В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового исследования «МАРАФОН 2015–2016» // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 160–169.
10. Попова О. Ю., Тихонова С. В., Шевелева А. Н. Тенденции антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей в России // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2021. — № 5. — С. 65–73.
11. Маянский Н. А., Кулешов К. В., Чеботарь И. В. Формирование и механизмы устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* к β-лактамам антибиотикам // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2020. — Т. 65, № 7–8. — С. 20–28.
12. Гинзгеймер И.А., Зайцева Е.В. Анализ распространенности штаммов ESKAPE и определение их устойчивости к антибиотикам. *Ученые записки Брянского государственного университета*. 2023;4(32).
13. Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чеботарь И.В. Хромосомные гены ESKAPE-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. 2023;2.
14. Федеральный центр мониторинга антибиотикорезистентности. *AMRmap — Национальная система мониторинга антибиотикорезистентности* [Электронный ресурс]. — URL: <https://amrmap.ru/> (дата обращения: 09.10.2025).
15. Чеботарь И. В., Маянский Н. А., Бочарова Ю. А. Генетические механизмы адаптации *Pseudomonas aeruginosa* к колистину *in vitro* // *Antibiotics (Basel)*. — 2024. — Т. 13, № 5. — С. 512–520.
16. Эдельштейн М. В., Скленова Е. Ю., Сухорукова М. В. и др. Распространение устойчивых штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующих VIM-2, в России и соседних странах // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2013. — Т. 13. — С. 984–992.
17. Эдельштейн М. В., Сухорукова М. В., Рафальский В. В. Современная эпидемиология антибиотикорезистентности в России и пути ее снижения // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2020. — Т. 9, № 3. — С. 45–56.
18. Pang Z., Raudonis R., Glick B. R., Lin T. J., Cheng Z. *Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies* // *Biotechnology Advances*. — 2019. — Vol. 37, No. 1. — P. 177–192.
19. O’Neill J. *Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations*. — London: UK Government & Wellcome Trust, 2014. — 84 p.
20. World Health Organization. *Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2024*. — Geneva: WHO, 2024. — 54 p.
21. VIDAL. *Электронный справочник по лекарственным препаратам* [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 09.10.2025).
22. Садеева З.З., Новикова И.Е., Алябьева Н.М., и др. Характеристика *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из положительных проб гемокультур и ликвора у детей. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2022;99(3):309–321. doi: 10.36233/0372-9311-241.
23. Горбунов В.А., Титов Л.П. Синегнойная инфекция (эпидемиология, патогенез, диагностика, терапия, профилактика). *Военная медицина*. 2007;1:91–96.

**Shahova O. O.***PhD, Assoc. Prof. of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases,  
Bukovinian State Medical University***Tanasesku D. D.****Trofimova Y. O.***Students**Bukovinian State Medical University**Chernivtsi, Ukraine*<https://doi.org/10.5281/zenodo.18890586>

## WISKOTT–ALDRICH SYNDROME IN CHILDREN: GENETIC MECHANISMS AND CLINICAL SPECTRUM OF MANIFESTATIONS (LITERATURE REVIEW)

### **Abstract:**

*Wiskott–Aldrich syndrome is a rare X-linked primary immunodeficiency disorder characterised by thrombocytopenia, increased susceptibility to infections, autoimmune disorders and a risk of malignant neoplasms. The disease is caused by mutations in the WAS gene, which lead to WAS protein deficiency and dysfunction of T and B lymphocytes, impaired platelet maturation, and the formation of various clinical phenotypes. Symptoms usually appear in early childhood and are variable, which complicates early diagnosis. The use of laboratory, immunological, and molecular genetic methods allows for accurate diagnosis, assessment of the risk of complications, and prediction of the course of the disease.*

**Keywords:** *Wiskott–Aldrich syndrome, primary immunodeficiency, thrombocytopenia, WAS gene, paediatrics, X-linked inheritance, molecular diagnostics.*

Wiskott–Aldrich syndrome is a rare X-linked primary immunodeficiency disorder manifested by a complex of haematological and immunological disorders, including thrombocytopenia, increased susceptibility to infections, and the development of autoimmune and oncological complications [3, 8]. The disease is of particular importance in paediatric practice, as its symptoms usually appear in early childhood, and the severity of the course varies significantly depending on genetic variants [1, 2]. The first descriptions of the disease laid the foundation for further molecular genetic studies, which confirmed the key role of mutations in the WAS gene, which encodes a protein necessary for the regulation of the cytoskeleton and immune cell functions [4, 5]. Despite its rarity, Wiskott–Aldrich syndrome occurs in different regions of the world, and timely diagnosis combined with multidisciplinary monitoring is crucial for the prognosis in children [9].

### **Pathogenesis**

The pathogenesis of Wiskott–Aldrich syndrome in children is caused by mutations in the WAS gene located on the X chromosome, which leads to impaired synthesis and functional activity of the WAS protein, a critical regulator of the cytoskeleton and immune cell signalling [1, 5]. Protein deficiency disrupts the interaction between the cytoskeleton and receptors on the surface of T and B lymphocytes, causing cellular immune dysfunction and reduced humoral response efficiency [2]. These mechanisms underlie increased susceptibility to infections, the development of autoimmune manifestations, and an increased risk of malignant neoplasms [7, 4]. Impaired platelet maturation explains early and persistent thrombocytopenia, while the variability of mutations in the WAS gene determines the spectrum of clinical phenotypes, including the classic form of the syndrome, X-linked thrombocytopenia (XLT) and X-linked neutropenia (XLN) [2].

### **Genetic mechanisms**

Wiskott–Aldrich syndrome is inherited in an X-linked recessive manner [1, 2]. Mutations may include point substitutions, deletions, insertions, and complex structural variants that disrupt the transcription, stability, and functionality of the WAS protein [4, 5]. Protein deficiency affects the activation, proliferation, and differentiation of T and B lymphocytes, as well as the interaction of immune cells with the external environment, which forms a wide range of clinical phenotypes and determines the severity of manifestations and the individual course of the disease [2]. The established relationships between genotype and phenotype make it possible to predict the severity of immune deficiency, the likelihood of autoimmune complications, and the risk of developing malignant tumours in children [1].

### **Immunological and haematological manifestations**

In children with Wiskott–Aldrich syndrome, clinical manifestations include a complex of haematological and immunological disorders. Thrombocytopenia is an early and persistent symptom, manifested by an increased tendency to bleed, bruising, and nosebleeds even with minimal trauma [3, 8]. Dysfunction of T and B lymphocytes causes increased susceptibility to bacterial and viral infections. Many children develop autoimmune complications, including haemolytic anaemia and autoimmune thrombocytopenia, and are at increased risk of malignant neoplasms [7, 5]. The variability of clinical manifestations is largely determined by the type of mutation in the WAS gene and the level of WAS protein expression, which determines the severity of the immune deficiency and the individual course of the disease [6].

### **Clinical spectrum and diagnosis**

In most children, the first symptoms appear in the first year of life, mainly in the form of spontaneous bleeding or recurrent infections [3, 4]. Diagnosis is based on a comprehensive examination, which includes determining platelet count and function, analysing immunoglobulins and the functional activity of T and B lymphocytes [2, 5]. The use of molecular and genetic methods allows reliable detection of mutations in the WAS gene, confirmation of the diagnosis, assessment of the risk of severe complications, and prediction of the course of the disease [1, 9]. This systematic approach ensures timely detection of pathology and optimises the monitoring and clinical management of children with Wiskott–Aldrich syndrome.

#### Conclusion

In summary, Wiskott–Aldrich syndrome in children is characterized by a complex disorder of the immune and hematological systems, with variable clinical phenotypes depending on mutations in the WAS gene. Early manifestations, including thrombocytopenia and increased susceptibility to infections, emphasise the importance of timely diagnosis. Molecular genetic testing allows confirmation of the diagnosis and prediction of disease progression, and systematic multidisciplinary monitoring is key to optimising patient management.

#### List of references

1. Vallée, T. C., Glasmacher, J. S., Buchner, H., Arkwright, P. D., Behrends, U., Bondarenko, A., ... Albert, M. H. (2024). *Wiskott Aldrich syndrome: A study of 577 patients defines the genotype as a biomarker for disease severity and survival*. *Blood*, 143(24), 2504–2516. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021411>
2. Santos, L. W., Siqueira, L. H., Colella, M. P., Yamaguti Hayakawa, G. G., Duarte, B. K. L., Dos Santos Vilela, M. M., ... et al. (2025). *New insights into*

*Wiskott Aldrich syndrome: Ten novel WAS mutations and their clinical impact in a Brazilian cohort*. *Frontiers in Immunology*, 16, 1585594. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1585594>

3. Patil, M. G., Verma, S., Avuthu, O. P. R., Subramanian, K., Tambolkar, S., & Mane, S. V. (2024). *Wiskott Aldrich syndrome: A report of a rare X linked disorder*. *Cureus*, 16(8), e67658. <https://doi.org/10.7759/cureus.67658>

4. Vallée, T. C., Albert, M. H., & Pai, S. Y. (2025). *How I treat Wiskott Aldrich syndrome*. *Blood*, 146(1), 41–51. <https://doi.org/10.1182/blood.2024026288>

5. Lee, J., et al. (2025). *Clinical and molecular epidemiology of WAS gene variants in pediatric patients*. *Journal of Pediatric Genetics*, 12(2), 45–60.

6. Vallée, T. C., Albert, M. H., & Pai, S. Y. (2025). *How I treat Wiskott Aldrich syndrome*. *Blood*, 146(1), 41–51.

7. Gerrits, A. J., et al. (2024). *Interleukin 1 blockade in patients with Wiskott Aldrich syndrome: A retrospective multinational case series*. *Blood*, 144(16), 1699–1704. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024524>

8. Belykh, N. A., Glotova, I. A., Deeva, Y. V., & Piznyur, I. V. (2024). *Familial case report of Wiskott Aldrich syndrome in pediatric patients*. *Vestnik Avicenna*, 26(4), 700–709. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-4-700-709>

9. Smith, A., & Rodriguez, P. (2025). *Wiskott Aldrich syndrome and related primary immunodeficiencies: Current concepts in pediatric practice*. *Journal of Clinical Immunology and Pediatrics*, 8(1), 11–28.

**Honcharuk L.M.,**  
PhD in Medical Sciences, Associate Professor  
Department of Internal Medicine;

**Tkachenko A.O.,**  
4th year student of 15 group  
Bukovinian State Medical University

**Herman I.I.,**  
4th year student of 15 group  
Bukovinian State Medical University

**Paziuk N.M.,**  
4th year student of 15 group  
Bukovinian State Medical University

**Bodnar U.U.,**  
4th year student of 15 group  
Bukovinian State Medical University

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18890597>

## DYSBIOSIS AS A TRIGGER FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME: EVIDENCE FROM RECENT STUDIES

### **Анотація:**

Синдром подразненого кишечника (СПК) є одним із найпоширеніших функціональних захворювань травної системи з мультифакторним патогенезом. Останні наукові дослідження приділяють особливу увагу ролі кишкового дисбіозу як одного з ключових тригерів розвитку та прогресування СПК. Порушення кількісного та якісного складу кишкової мікробіоти асоціюється зі змінами моторики кишечника, підвищеною вісцеральною чутливістю, порушенням бар'єрної функції слизової оболонки та активацією місцевих і системних імунних реакцій. У даному огляді проаналізовано результати сучасних клінічних та експериментальних досліджень, що висвітлюють механізми впливу дисбіозу на формування симптомів СПК. Розглянуто роль мікробних метаболітів, запальних процесів та дисрегуляції осі «кишечник–мозок» у розвитку захворювання. Особливу увагу приділено перспективним напрямкам мікробіом-орієнтованої терапії, включаючи застосування пробіотиків, пребіотиків та трансплантацію фекальної мікробіоти. Сучасні дані свідчать, що дисбіоз є важливим патогенетичним фактором СПК та потенційною терапевтичною мішенню, що відкриває нові можливості для персоналізованого підходу до лікування пацієнтів.

### **Abstract:**

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal disorders with multifactorial pathogenesis. Recent scientific studies have focused on the role of intestinal dysbiosis as one of the key triggers of IBS development and progression. Quantitative and qualitative alterations of the gut microbiota are associated with changes in intestinal motility, increased visceral sensitivity, impaired mucosal barrier function, and activation of local and systemic immune responses. This review analyzes the results of recent clinical and experimental studies describing the mechanisms by which dysbiosis contributes to IBS symptom development. The role of microbial metabolites, inflammatory processes, and dysregulation of the gut–brain axis in disease development is discussed. Particular attention is paid to promising directions of microbiome-oriented therapy, including the use of probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation. Current evidence indicates that dysbiosis is an important pathogenetic factor in IBS and a potential therapeutic target, opening new opportunities for personalized treatment strategies.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, дисбіоз кишечника, кишковий мікробіом, патогенез, вісь «кишечник–мозок», мікробіота кишечника.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, intestinal dysbiosis, gut microbiome, pathogenesis, gut-brain axis, intestinal microbiota.

**Materials and methods:** A review of scientific literature was conducted based on articles published in the PubMed database during the last 8 years. Data on the role of intestinal dysbiosis in the pathogenesis of PCOS were analyzed, in particular, its direct influence on the formation of visceral hypersensitivity, changes in the permeability of the intestinal barrier, and activation of low-intensity immune inflammation. In addition, the results of the application of modern approaches to microbiome-oriented therapy (specific strains of probiotics, prebiotic complexes, low-FODMAP elimination diet and fecal microbiota transplantation) were evaluated, their clinical advantages, limitations and evidence base were analyzed in the context of personalized patient treatment.

**Purpose:** To analyze and systematize modern scientific data on the role of intestinal dysbiosis in the pathogenesis of irritable bowel syndrome, as well as to evaluate the impact of microbial imbalance on the formation of key clinical symptoms of the disease, the state of the mucous barrier and the possibility of their pathogenetic correction using microbiome-oriented strategies.

**Relevance:** Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional disease of the gastrointestinal tract, manifested by chronic abdominal pain, abdominal discomfort, and changes in the frequency or consistency of stools. According to modern epidemiological data, PCOS affects approximately 5-15% of the world's population and in most cases has a recurrent course, which significantly reduces the quality of life of patients and leads to significant economic costs for health care. There are several clinical variants of PCOS: with a predominance of constipation, with a predominance of diarrhea and a mixed variant [1,3]. It is worth noting that the medico-social significance of the problem is enhanced by the fact that PCOS often causes long-term disability and significant direct and indirect costs, which in developed countries of the world are comparable to the costs of treating cardiovascular pathologies. Irritable bowel syndrome is more commonly diagnosed in young adults and women, and is often associated with other functional gastrointestinal disorders such as functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. Prevalence rates can vary significantly depending on the region, nutritional characteristics, cultural factors, and diagnostic criteria, among which the gold standard today is the Rome IV revision criteria [3]. The pathophysiology of PCOS is multifactorial and is still not fully elucidated, which makes it difficult to choose an effective therapeutic strategy. It is known that an important role is played by the disruption of the interaction of the "gut-brain" axis, which is accompanied by changes in intestinal motility, the development of visceral hypersensitivity and a violation of the central processing of pain signals at the level of the thalamus and cerebral cortex [1,2]. This desynchronization leads to the fact that even normal physiological processes of digestion are perceived by the body as an intense painful stimulus. Recent studies indicate that one of the possible triggering mechanisms

for the development of symptoms of PCOS may be a violation of the composition and functional activity of the intestinal microbiome (dysbiosis). This leads to a decrease in the barrier function of the mucous membrane ("leaky gut syndrome"), activation of local immune processes and the development of low-intensity inflammation, which supports the chronicity of the disease [2,4,5]. In particular, attention is drawn to the role of Toll-like receptors (TLR4) and mast cells (mast cells), whose excessive activation due to microbial imbalance provokes the release of histamine and proteases in the immediate vicinity of nerve endings. Such a state of persistent immune activation becomes the foundation for the formation of persistent functional disorders, which requires a deeper study for the development of personalized approaches in gastroenterological practice [6].

Results and their discussion: An analysis of modern scientific publications shows that irritable bowel syndrome is a complex multifactorial disease, in the development of which deep disturbances of the multilevel interaction of the "microbiota-gut-brain" axis play an important role [1,2]. Recent clinical and experimental studies demonstrate that qualitative and quantitative changes in the composition of the intestinal microbiome can be one of the key triggers for the development of clinical manifestations of PCOS. This occurs through the direct influence of microbial communities on neuroimmune mechanisms, the barrier function of the mucous membrane, and the complex neurosensory regulation of intestinal motility [2,4]. Studies have shown that patients with PCOS often experience a decrease in the diversity of the gut microbiota, as well as changes in the ratio of major bacterial taxa. The most characteristic is a decrease in the number of bacteria producing short-chain fatty acids, in particular representatives of the genera *Faecalibacterium* and *Roseburia*, and a relative increase in opportunistic microorganisms [4,7]. Violation of the production of short-chain fatty acids (SCFA) initiates a cascade of pathological changes: there is a deficit in the energy metabolism of colonocytes, the proteins of dense intercellular contacts (occludin and claudin) are destabilized, which leads to an increase in the permeability of the intestinal barrier. Bacterial components and endotoxins (LPS) penetrate through the formed barrier defects into the own lamina of the mucous membrane, activating the local immune response. This is accompanied by degranulation of mast cells and the release of pro-inflammatory cytokines, which forms a state of "low-grade inflammation", which is a critical mechanism of sensitization of pain receptors [5,8]. In addition, the influence of the microbiome on the production of biologically active compounds, including bile acids, serotonin-like molecules, and neuroactive metabolites (eg, GABA and tryptophan precursors) is important. These substances can affect the function of the enteric nervous system, regulate intestinal motility and form visceral hypersensitivity [8,9]. Modern sources pay special attention to the concept of post-infectious PCOS (PI-PCOS) as one of the most proven models of the disease. It has been established that after acute intestinal infections of bacterial or viral etiology, the

risk of developing persistent functional disorders increases several times. This is caused not only by direct damage to the mucous membrane by the pathogen, but also by the formation of persistent dysbiosis and persistent immune imbalance, which persists even after the complete elimination of the pathogen. In such patients, there is a long-term increase in the number of intraepithelial lymphocytes and mast cells, which leads to an abnormal neuroimmune response to common stimuli [9]. Numerous clinical studies show that strategically directed modification of the intestinal microbiome can significantly improve the clinical course of PCOS and the prognosis for the patient. The high efficiency of the use of specific multistrain probiotics, individualized dietary strategies, as well as innovative methods of biological therapy is associated with a probable reduction of visceral hypersensitivity and normalization of motility. In particular, the implementation of a strict low-FODMAP elimination diet (which involves the restriction of fermented oligo-, di-, monosaccharides and polyols) allows to minimize the osmotic load on the intestine and reduce excessive gas formation, which eliminates flatulence and abdominal pain. Along with diet therapy, the use of probiotics helps restore the population of beneficial bacteria and strengthen the epithelial barrier. Special attention in modern practice is given to the procedure of transplantation of fecal microbiota (TFM), which demonstrates the ability to significantly change the patient's microbial composition. The successful use of these methods is accompanied by a stable normalization of the frequency of bowel movements and regression of symptoms in a significant part of patients [10,11]. Thus, modern data confirm that dysbiosis can be considered not only as a concomitant phenomenon, but as one of the key pathogenetic factors and a potential trigger for the development of irritable bowel syndrome.

**Conclusion:** Modern scientific data indicate that a violation of the composition and functional activity of the intestinal microbiome plays an important role in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. Today, it has been established that microbial dysbiosis is associated not only with changes in the intestinal barrier function (in particular, due to the destruction of tight junction proteins and the development of "leaky gut syndrome"), but also with the cascade activation of the local immune response, which leads to the release of inflammatory mediators and sensitization of pain receptors. Impaired production of key microbial metabolites, such as short-chain fatty acids (especially butyrate), causes epithelial cell energy deficits and profound dysregulation of the gut-brain neuroendocrine axis. This contributes to the formation of the main clinical manifestations of the disease, among which visceral hypersensitivity and abnormal motility occupy the leading place. The results of modern research indicate that dysbiosis can be considered as one of the triggering mechanisms for the development of PCOS, since changes in microbial diversity directly affect neuroimmune processes and the central processing of pain signals. It was found that

qualitative changes in the metabolic activity of the microbiota and a decrease in its  $\alpha$ -diversity correlate with the severity of symptoms, the frequency of relapses, and the overall course of the disease. In this regard, microbiome-oriented approaches to treatment, including the use of highly specific probiotics, personalized dietary strategies (in particular, low-FODMAP elimination diet) and transplantation of fecal microbiota, are considered as the most promising and pathogenetically based directions of modern therapy of PCOS. Further fundamental research is needed to accurately clarify the molecular mechanisms of interaction between the microbiome and the human body at the systemic level. Understanding this complex interaction forms a fundamentally new paradigm in the treatment of PCOS, where targeted correction of the intestinal ecosystem and restoration of metabolic homeostasis become key elements of personalized gastroenterology of the future.

#### Список літератури:

1. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1675-1688. doi:10.1016/S0140-6736(20)31548-8. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33049223.
2. Li X, Yuan Q, Huang H, Wang L. Gut microbiota in irritable bowel syndrome: a narrative review of mechanisms and microbiome-based therapies. *Front Immunol*. 2025 Nov 6;16:1695321. doi:10.3389/fimmu.2025.1695321. PMID: 41280921; PMCID: PMC12631637.
3. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, Whitehead WE, Dumitrascu DL, Fang X, Fukudo S, Kellow J, Okeke E, Quigley EMM, Schmulson M, Whorwell P, Archampong T, Adibi P, Andresen V, Benninga MA, Bonaz B, Bor S, Fernandez LB, Choi SC, Corazziari ES, Francisconi C, Hani A, Lazebnik L, Lee YY, Mulak A, Rahman MM, Santos J, Setshedi M, Syam AF, Vanner S, Wong RK, Lopez-Colombo A, Costa V, Dickman R, Kanazawa M, Keshteli AH, Khatun R, Maleki I, Poitras P, Prata N, Stefanyuk O, Thomson S, Zeevenhooven J, Palsson OS. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation GlobalStudy. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):99-114.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.014. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32294476.
4. Almonajjed MB, Wardeh M, Atlagh A, Ismaiel A, Popa SL, Rusu F, Dumitrascu DL. Impact of Microbiota on Irritable Bowel Syndrome Pathogenesis and Management: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Jan 13;61(1):109. doi: 10.3390/medicina61010109. PMID: 39859091; PMCID: PMC11766696.
5. Saleem MM, Masood S, Rahmatullah MM, Ayesha Imdad I, Mohammed Aslam Sange A, Nasr D. Gut Microbiota Dysbiosis and Its Role in the Development of Irritable Bowel Syndrome. *Cureus*. 2025 Apr 27;17(4):e83084. doi:10.7759/cureus.83084. PMID: 40438840; PMCID: PMC12116818.
6. Brint EK, MacSharry J, Fanning A, Shanahan

- F, Quigley EM. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2011 Feb;106(2):329-36. doi:10.1038/ajg.2010.438. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21102570.
7. Aggeletopoulou I, Triantos C. Microbiome Shifts and Their Impact on Gut Physiology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024 Nov 19;25(22):12395. doi:10.3390/ijms252212395. PMID: 39596460; PMCID: PMC11594715.
8. Zhao Y, Zou DW. Gut microbiota and irritable bowel syndrome. *J Dig Dis.* 2023 May;24(5):312-320. doi: 10.1111/1751-2980.13204. Epub 2023Aug 4. PMID: 37458142.
9. Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, Mihai CM, Popp A, Sasaran MO, Bozomitu L, Starcea IM, Adam Raileanu A, Lupu A. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review. *World J Gastroenterol.* 2023 Jun 7;29(21):3241-3256. doi: 10.3748/wjg.v29.i21.3241. PMID: 37377581; PMCID: PMC10292139.
10. Wu Y, Li Y, Zheng Q, Li L. The Efficacy of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2024 Jul 2;16(13):2114. doi:10.3390/nu16132114. PMID: 38999862; PMCID: PMC11243554.
11. Zhang H, Su Q. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: Insights from Microbiome. *Nutrients.* 2025 Jan 31;17(3):544. doi: 10.3390/nu17030544. PMID: 39940404; PMCID: PMC11819959.

*Амонов Ш.Э., Назиров Ф.Н.**Ташкентский государственный медицинский университет*<https://doi.org/10.5281/zenodo.18890623>

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОДНОЭТАПНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ЗВУКОПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТИМПАНОСКЛЕРОЗЕ

*Amonov Sh.E., Nazirov F.N.  
Tashkent State Medical University*

### FUNCTIONAL EFFICIENCY OF ONE-STAGE RECONSTRUCTION OF THE CONDUCTIVE HEARING SYSTEM IN TYMPANOSCLEROSIS

#### **Аннотация.**

В статье представлены результаты сравнительной оценки функциональной эффективности одноэтапной реконструкции звукопроводящей системы среднего уха при тимпаносклерозе. Обследованы 80 пациентов с хроническим гнойным средним отитом, осложнённым тимпаносклерозом, разделённых на две группы: с одноэтапным хирургическим лечением ( $n=44$ ) и двухэтапной тактикой ( $n=36$ ). Оценка проводилась на основании клинических, эндоскопических и аудиологических данных. Установлено, что выполнение тимпанопластики с одновременной оссиклопластикой обеспечивает статистически значимое улучшение слуховой функции: снижение порогов воздушной проводимости более чем на 25 дБ и сокращение костно-воздушного интервала с  $26,7 \pm 1,9$  дБ до  $3,6 \pm 3,2$  дБ ( $p < 0,001$ ) при сохранности костной проводимости. Полученные результаты свидетельствуют о высокой клинико-функциональной эффективности одноэтапной хирургической тактики и обосновывают целесообразность её широкого внедрения в специализированную оториноларингологическую практику.

#### **Abstract.**

This study presents the results of a comparative assessment of the functional efficiency of one-stage reconstruction of the conductive hearing system in patients with tympanosclerosis. A total of 80 patients with chronic suppurative otitis media complicated by tympanosclerosis were examined and divided into two groups: one-stage surgical treatment ( $n=44$ ) and two-stage surgery ( $n=36$ ). The evaluation was based on clinical, endoscopic, and audiological data. It was found that performing tympanoplasty with simultaneous ossiculoplasty provides a statistically significant improvement in hearing function: air conduction thresholds decreased by more than 25 dB, and the air-bone gap was reduced from  $26.7 \pm 1.9$  dB to  $3.6 \pm 3.2$  dB ( $p < 0.001$ ) while bone conduction remained stable. These results indicate a high clinical and functional effectiveness of the one-stage surgical approach and support its broader implementation in specialized otorhinolaryngology practice.

**Ключевые слова:** хронический гнойный средний отит, тимпаносклероз, тимпанопластика, оссиклопластика, звукопроводящая система, кондуктивная тугоухость.

**Keywords:** chronic suppurative otitis media, tympanosclerosis, tympanoplasty, ossiculoplasty, conductive hearing system, conductive hearing loss.

**Актуальность.** По данным Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), заболевания среднего уха по-прежнему занимают значительное место в структуре детской оториноларингологической патологии. Тимпаносклероз, формирующийся как исход хронического воспалительного процесса, составляет в среднем около 13% среди ЛОР-заболеваний у детей [5, 11].

Тимпаносклероз представляет собой морфологический вариант репаративно-дистрофических изменений слизистой оболочки барабанной полости и барабанной перепонки, возникающих на фоне длительного или рецидивирующего воспаления. В условиях хронического воспалительного процесса в среднем ухе происходят необратимые структурные изменения: гиалиноз, кальцификация, формирование плотных склеротических бляшек в толще слизистой оболочки, барабанной перепонки и нередко в области слуховых косточек. Эти патологи-

ческие изменения приводят к нарушению подвижности звукопроводящего аппарата, ограничению колебаний барабанной перепонки и цепи слуховых косточек, что клинически проявляется стойкой кондуктивной тугоухостью различной степени выраженности [4, 7].

Среди пациентов, страдающих хроническим гнойным средним отитом, частота выявления тимпаносклероза варьирует в широких пределах — от 3,3% до 38,1%. При двустороннем хроническом гнойном процессе частота склеротических изменений значительно возрастает и может достигать 36-95%, что свидетельствует о высокой вероятности формирования необратимых морфофункциональных нарушений при длительном течении заболевания [1, 10].

Следовательно, актуальность проблемы тимпаносклероза в детском возрасте определяется совокупностью клинико-эпидемиологических и ме-

дико-социальных факторов. Прежде всего, сохраняется высокая распространённость хронических воспалительных заболеваний среднего уха в педиатрической популяции, которые являются основным патогенетическим фоном формирования тимпаносклеротических изменений. Длительное или рецидивирующее воспаление способствует развитию необратимых морфологических преобразований в слизистой оболочке барабанной полости и барабанной перепонке [2, 3, 9].

Существенное значение имеет риск формирования стойкой кондуктивной тугоухости. Нарушение слуховой функции в детском возрасте негативно отражается на становлении речи, когнитивном развитии, успеваемости в образовательных учреждениях и социальной адаптации ребёнка, что придаёт проблеме выраженную медико-социальную значимость.

Дополнительную сложность представляет хирургическая коррекция тимпаносклероза. Выраженные склеротические и кальцифицированные изменения ограничивают подвижность звукопроводящих структур, затрудняют выполнение реконструктивных вмешательств и нередко снижают функциональную эффективность тимпанопластики. Наконец, высокая частота двустороннего поражения усугубляет степень слуховой дисфункции, повышает риск формирования стойкого снижения слуха и потенциальной инвалидизации [4, 6, 8].

Начало формы

Конец формы

Таким образом, тимпаносклероз следует рассматривать не только как морфологический исход хронического воспаления, но и как самостоятельную клиничко-функциональную проблему, существенно влияющую на качество жизни детей. В связи с этим разработка и внедрение эффективных мер ранней диагностики, своевременного лечения хронических воспалительных процессов среднего уха, а также профилактики формирования склеротических изменений остаются приоритетными задачами современной оториноларингологии.

**Цель исследования. Совершенствование хирургической тактики лечения пациентов с тимпаносклерозом на основе комплексной оценки клиничко-функциональных и инструментальных методов диагностики.**

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на клинических базах Ташкентский государственный медицинский университет и Happy Life Medical Centre в период 2022-2025 гг. В работу включены 80 пациентов с установленным диагнозом хронического гнойного среднего отита и тимпаносклероза. Контрольную группу составили 20 соматически здоровых лиц без признаков патологии среднего уха.

С целью совершенствования комплексной диагностики и лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом и тимпаносклерозом применялись клинические, эндоскопические, аудиологические и статистические методы исследования.

Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, отомикроскопию и оценку состояния барабанной перепонки. Эндоскопическое исследование проводилось для уточнения характера и распространённости патологического процесса. Аудиологическая диагностика включала тональную пороговую аудиометрию и оценку состояния звукопроводящей системы среднего уха. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием общепринятых методов вариационной статистики.

Для сравнительной оценки эффективности различных хирургических подходов пациенты были распределены на две группы.

В первую группу (n=44) вошли пациенты, которым выполнялось одноэтапное хирургическое вмешательство, предусматривающее одновременное проведение тимпанопластики и оссикулопластики. Предложенная методика включала санацию полости среднего уха, удаление очагов тимпаносклероза, реконструкцию звукопроводящей системы, в том числе замену повреждённых слуховых косточек искусственными протезами, а также восстановление целостности барабанной перепонки в рамках одной операции.

Во вторую группу (n=36) включены пациенты, которым проводилось двухэтапное хирургическое лечение. На первом этапе выполнялась тимпанопластика с санацией среднего уха, на втором — оссикулопластика с реконструкцией цепи слуховых косточек.

Такой дизайн исследования позволил провести сравнительный анализ клиничко-функциональных результатов одноэтапной и двухэтапной хирургической тактики у пациентов с хроническим гнойным средним отитом, осложнённым тимпаносклерозом.

**Полученные результаты.** На начальном этапе обследования проводилась комплексная оценка состояния ЛОР-органов с использованием визуального осмотра и пальпации. Особое внимание уделялось данным отоскопии: анализировались края перфорации барабанной перепонки, а при увеличении уточнялся их морфологический характер — наличие уплотнения, деформации, склеротических изменений либо признаков начавшейся эпидермизации.

В ходе исследования динамически оценивались изменения отоскопической картины. Это имело принципиальное значение, поскольку течение заболевания сопровождалось периодическим гнойным отделяемым, что нередко затрудняло диагностику.

Систематизированный сбор анамнестических данных, включая продолжительность заболевания, частоту рецидивов и характер обострений, позволил провести дифференциальную диагностику различных клинических форм хронического среднего отита. Сопоставление клинических и отоскопических признаков обеспечило более точную сравнительную оценку вариантов течения патологического процесса (рис. 1 и 2).

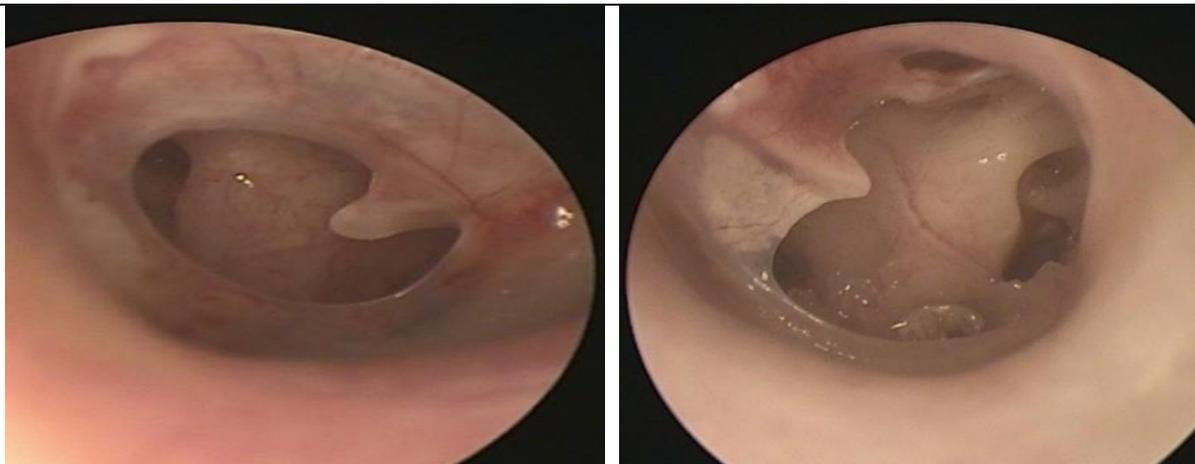


Рис. 1. При отоскопии наблюдается сглаживание краёв перфорации барабанной перепонки и гиперемия наружного слухового прохода (давность заболевания до 5 лет).



Рис. 2. При отоскопии отмечается помутнение барабанной перепонки и появление очагов кальцификации (свыше 5 лет течения заболевания).

Отоскопическое исследование показало, что у всех пациентов выявлялась открытая форма тимпаносклероза, протекающая на фоне хронического среднего отита и характеризующаяся наличием перфорации барабанной перепонки.

При отоскопии определялись типичные признаки тимпаносклеротических очагов, локализованных в области барабанной перепонки и/или аттика. Установлено наличие ограниченных латеральных форм тимпаносклероза, а также очагов, ограничивающих подвижность слуховых косточек - молоточка и наковальни, что свидетельствовало о вовлечении звукопроводящей системы в патологический процесс.

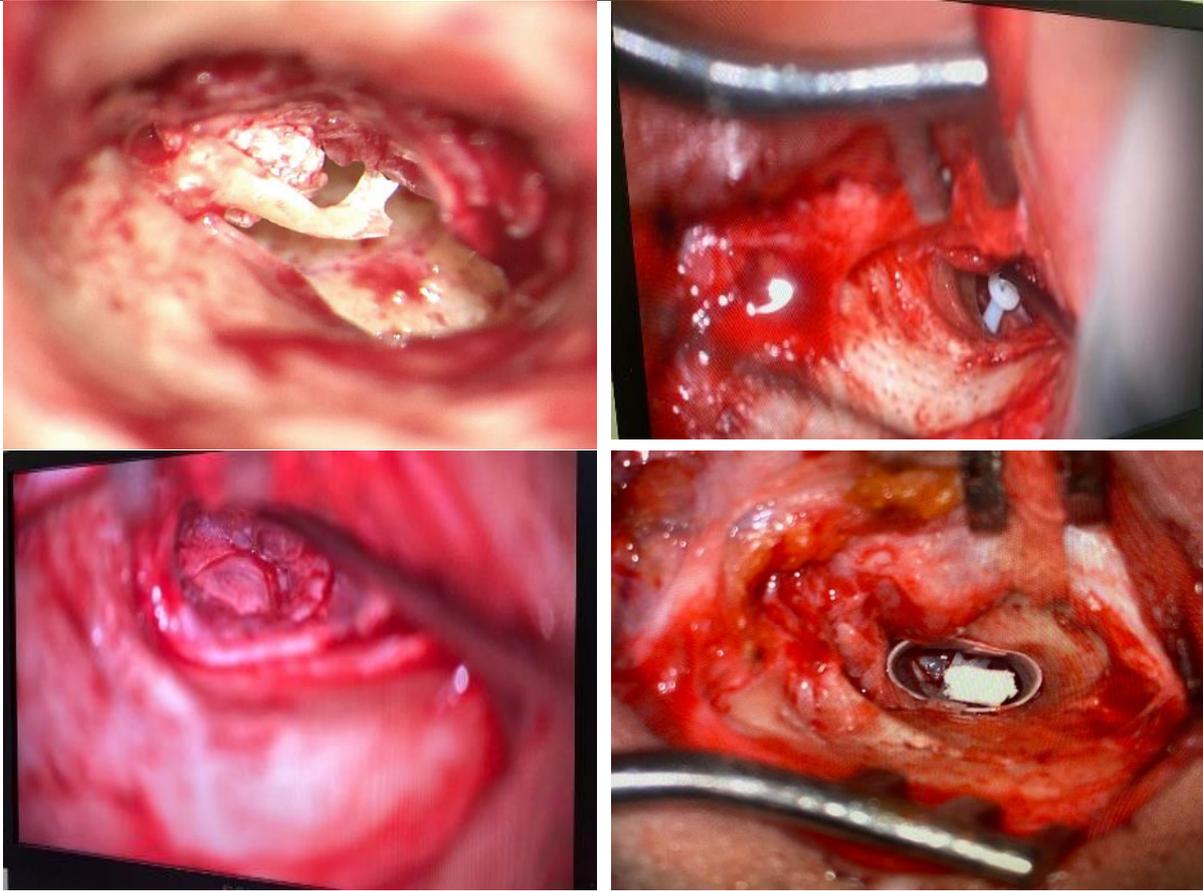
Анализ распределения клинических форм тимпаносклероза показал, что у 37,5% пациентов диагностирован ограниченный латеральный тимпаносклероз, у 27,1% — ограниченный медиальный вариант, тогда как у 35,4% больных выявлена распространённая форма заболевания.

По данным эндоскопического исследования проведена оценка топографической распространённости патологического процесса. Тимпаносклероз,

локализованный исключительно в области барабанной перепонки, выявлен у 38 пациентов; в барабанной полости — у 30; сочетанное поражение барабанной перепонки и барабанной полости отмечено у 12 больных.

При применении предложенной одноэтапной хирургической методики особое значение придавалось адекватной подготовке ложа для укладки трансплантата во время тимпанопластики. С этой целью тщательно удалялись тимпаносклеротические очаги, локализованные как в барабанной перепонке, так и в барабанной полости, особенно те, которые вызывали иммобилизацию молоточка.

Учитывая крайне слабую васкуляризацию склеротических очагов тимпаносклероза, дополнительно иссекались патологические образования, связанные с фиброзным кольцом барабанной перепонки либо расположенные в зоне, подготовленной для трансплантации, что обеспечивало оптимальные условия для приживления трансплантата (рис. 3).



*Рис. 3. Этапы одноэтапного хирургического вмешательства у пациентов с хроническим гнойным средним отитом и тимпаносклерозом*

У всех пациентов обеих групп обеспечено длительное наблюдение с оценкой анатомических и аудиологических исходов хирургического лечения. Неудовлетворительный анатомо-функциональный результат зарегистрирован у 5 больных: у 1 пациента основной группы и у 4 — сравнительной.

Двум пациентам (по одному из каждой группы) выполнены повторные хирургические вмешательства: в одном случае произведена ревизионная миринопластика, в другом — коррекция латерализованной (смещённой) неотимпанальной мембраны с её репозицией.

У трёх пациентов сравнительной группы повторная операция не проводилась, и улучшения слуховой функции достигнуто не было. В связи с отказом данных больных от реоперации установить

точную причину сохраняющейся тугоухости и провести её хирургическую коррекцию не представилось возможным.

При анализе результатов аудиологического обследования у наблюдаемых пациентов установлено, что показатели костной проводимости в раннем послеоперационном периоде статистически значимо не отличались от дооперационных значений ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния хирургического вмешательства на функцию внутреннего уха.

В то же время при оценке порогов воздушной проводимости выявлено их достоверное снижение в отдалённые сроки после операции по сравнению с исходными данными, что указывает на клинически значимое улучшение звукопроводящей функции среднего уха (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительная динамика аудиологических показателей в группах после хирургического лечения**

| Показатель                     | Основная группа   |                      | Сравнительная группа |                      | p  |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
|                                | до лечения (n=40) | после лечения (n=39) | до лечения (n=40)    | после лечения (n=39) |  |
| Костная проводимость (дБ)      | 24,6±2,29         | 21,3±2,3             | 26,7±1,30            | 24,7±2,90            | p <sub>1</sub> <0,05;<br>p <sub>2</sub> >0,05;<br>p <sub>3</sub> <0,05   |
| Воздушная проводимость (дБ)    | 51,2±2,7          | 25,7±3,4             | 47,5±2,70            | 41,9±4,50            | p <sub>1</sub> <0,001;<br>p <sub>2</sub> <0,05;<br>p <sub>3</sub> <0,001 |
| Костно-воздушный интервал (дБ) | 26,7±1,9          | 3,60±3,2             | 20,0±1,85            | 15,2±3,80            | p <sub>1</sub> <0,001;<br>p <sub>2</sub> <0,05;<br>p <sub>3</sub> <0,001 |

p<sub>1</sub> - достоверность различий показателей в основной группе до и после лечения;

p<sub>2</sub> - достоверность различий показателей в сравнительной группе до и после лечения;

p<sub>3</sub> - достоверность различий показателей между основной и сравнительной группой после лечения.

Анализ результатов после проведенного лечения продемонстрировал, что в основной группе положительная динамика по всем аудиологическим показателям носила статистически достоверный характер.

Так, пороги воздушной проводимости снизились с 51,2±2,7 дБ до 25,7±3,4 дБ, что соответствует функциональному улучшению более чем на 25 дБ (p<0,001). Данный результат свидетельствует о выраженном восстановлении функции звукопроводящего аппарата среднего уха.

Сокращение костно-воздушного интервала в основной группе с 26,7±1,9 дБ до 3,6±3,2 дБ (p<0,001) указывает на практически полное устранение кондуктивного компонента тугоухости. Кроме того, отмечено улучшение показателей костной проводимости на 3,3 дБ, что также имело статистическую значимость (p<0,05) и подтверждает отсутствие негативного влияния хирургического вмешательства на рецепторный аппарат внутреннего уха.

В сравнительной группе также наблюдалась положительная динамика, однако выраженность изменений была существенно ниже. Пороги воздушной проводимости снизились с 47,5±2,7 дБ до 41,9±4,5 дБ (p<0,05), а костно-воздушный интервал сократился с 20,0±1,85 дБ до 15,2±3,8 дБ (p<0,05).

При межгрупповом сравнительном анализе послеоперационных показателей установлено, что результаты в основной группе были статистически значимо лучше по сравнению со сравнительной группой (p<0,001), что подтверждает более высокую клиничко-функциональную эффективность предложенной одноэтапной хирургической методики.

**Обсуждение.** Подводя итоги проведенного исследования, следует подчеркнуть, что предложенная лечебная тактика в основной группе продемонстрировала высокую эффективность в восстановлении слуховой функции. Практически полное сокращение костно-воздушного интервала до физиологически близкого уровня (3,6 дБ) подтверждает функциональную состоятельность реконструкции звукопроводящей системы среднего уха.

Несмотря на наличие положительной динамики в сравнительной группе, клинические и статистические показатели в основной группе оказались достоверно выше (p<0,001). Это свидетельствует о преимуществе предложенной одноэтапной хирургической методики и обосновывает целесообразность её более широкого внедрения в клиническую практику.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что при открытой форме тимпаносклероза с латеральной локализацией очагов выполнение тимпанопластики является эффективным лишь при условии полного удаления тимпаносклеротических изменений из остатков барабанной перепонки.

Радикальное иссечение склеротических очагов создаёт оптимальные условия для приживания фасциального трансплантата, что в большинстве случаев обеспечивает достижение удовлетворительных анатомических и функциональных результатов лечения.

**Выводы:** В результате проведенного исследования получены следующие результаты:

1. Одноэтапная тимпанопластика с одновременной оссиклопластикой обеспечивает статистически достоверно более выраженное улучшение слуховой функции по сравнению с двухэтапной хирургической тактикой (p<0,001).

2. Сокращение костно-воздушного интервала до 3,6 дБ в основной группе свидетельствует о практически полном устранении кондуктивного компонента тугоухости и высокой функциональной эффективности реконструкции звукопроводящей системы среднего уха.

3. Полное удаление тимпаносклеротических очагов, особенно при латеральной локализации открытой формы процесса, является ключевым условием достижения устойчивых анатомических и аудиологических результатов тимпанопластики.

4. Предложенная одноэтапная хирургическая методика характеризуется высокой клиничко-функциональной результативностью и может быть рекомендована к более широкому внедрению в специализированную оториноларингологическую практику.

**Список использованных литератур:**

1. Amonov Sh.E., Nazirov F.N. Etiopatogenesis and Morphological Features of Tympanosclerosis in Children with CSOM // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2022, 12(3): 276-280.
2. Ражабов, А. Х., et al. "Состояние ЛОР-органов у детей, больных хроническим гепатитом В." *Врач-аспирант* 31.4 (2009): 323-327.
3. Rajabov A.H., Umarov U. Modern diagnostic methods for patients with chronic tonsillitis // science. - 2025. - Т. 4. - №. 2-4. - С. 148-152.
4. Амонов Ш.Э., Назиров Ф.Н. Тимпаносклероз у детей с хроническим гнойным средним отитом // Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи. Научно-практический журнал. 2022;1(1):55-61.
5. Amonov Sh.E., Nazirov F.N. Tympanosclerosis in children with chronic suppurative otitis media // KRS Journal of Medicine.- Vol. 2, No. 4 (2022): Issue 2.-P.51-56.
6. Rajabov A.Kh. "Features of the clinic and blood parameters in patients with chronic hepatitis on the background of rhinosinusitis." *World journal of pharmaceutical and medical research. Wjpmr, Индия. (Импакт-фактор-5, 92).*-2020 6, no. 3: 132-134.
7. Мухитдинов У.Б., Амонов Ш.Э. Диагностическая возможность компьютерной томографии при хроническом гнойном среднем отите // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2015. - №. 2. - С. 111-114.
8. Омонов Ш.Э., Насретдинова М.Т., Нурмухамедов Ф.А. Оптимизация методов определения ушного шума при различной патологии//Вестник Казахского национального медицинского университета. - 2014. - №. 4. - С. 67-68.
9. «Актуальные проблемы в лечении и слухоречевой реабилитации при врожденной глухоте в Кыргызстане», Насыров В.А., Изаева Т.А., Исмаилова А.А., статья, Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2019, №2, С. 10-15.
10. Маматова Шахноза Рамизидиновна, Карабаев Хуррам Эсанкулович, Агзамходжаева Нилюфар Шамсиддиновна Особенности диагностики острого риносинусита на фоне бронхолегочной патологии у детей раннего возраста // Re-health journal. 2021. №2 (10).
11. Bakhramdjanovich, G. S., Esankulovich, K. K., & Orzuevna, K. N. (2023). Расположение лицевого нерва при атрезии наружного слухового канала у детей. *Journal of biomedicine and practice*, 8(5).

Colloquium-journal №5 (270), 2026

Część 2

(Warszawa, Polska)

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Czasopismo jest zarejestrowany i wydany w Polsce. Czasopismo publikuje artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Magazyn jest wydawany w języku angielskim, polskim i rosyjskim.  
Częstotliwość: co tydzień

Wszystkie artykuły są recenzowane.  
Bezpłatny dostęp do elektronicznej wersji magazynu. нотатки

Przesyłając artykuł do redakcji, autor potwierdza jego wyjątkowość i jest w pełni odpowiedzialny za wszelkie konsekwencje naruszenia praw autorskich.

Opinia redakcyjna może nie pokrywać się z opinią autorów materiałów.  
Przed ponownym wydrukowaniem wymagany jest link do czasopisma.  
Materiały są publikowane w oryginalnym wydaniu.

Czasopismo jest publikowane i indeksowane na portalu eLIBRARY.RU,  
Umowa z RSCI nr 118-03 / 2017 z dnia 14.03.2017.

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak, Ewa Kowalczyk**

«Colloquium-journal»  
Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa  
Annopol 4, 03-236  
Format 60 × 90/8. Nakład 500 egzemplarzy.

E-mail: [info@colloquium-journal.org](mailto:info@colloquium-journal.org)

<http://www.colloquium-journal.org/>