

ISSN 2616-4868

ISSN 3041-1521 Online

UDC 614.21

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

НАУКОВИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

CLINICAL AND PREVENTIVE MEDICINE

SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

№ 2 (48) / 2026

**ЗАСНОВНИК:**

Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами

**FOUNDER:**

State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department

Головний редактор – Дячук Д.Д.

Заступник головного редактора – Ященко Ю.Б.

Відповідальний секретар – Кондратюк Н.Ю.

Провідний редактор – Гришин В.Б.

Науковий редактор – Міхалєв К.О.

Літературний редактор – Машкіна О.М., Бобрівська Д.Є.

Chief Editor – Diachuk D.D.

Deputy Editor-in-Chief – Yaschenko Yu.B.

Responsible secretary – Kondratiuk N.Yu.

Leading editor – Grishyn V.B.

Scientific editor – Mikhailiev K.O.

Copy editor – Mashkina O.M., Bobrivska D.Ye.

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**

Дячук Д.Д. (Україна)

Ященко Ю.Б. (Україна)

Кондратюк Н.Ю. (Україна)

Васильєва Т.Л. (США)

Квасніцький М.В. (Україна)

Литвин О.В. (Україна)

Мороз Г.З. (Україна)

Буряк О.Г. (Україна)

Сафа Гурсой (Туреччина)

Крячкова Л.В. (Україна)

Курик О.Г. (Україна)

Шкорботун Я.В. (Україна)

Бленд Сара (США)

Ященко Олександр (США)

Гладких Ф.В. (Україна)

Дабровський Войцех (Польща)

Ткаченко Р.П. (Україна)

Грузєва Т.С. (Україна)

**EDITORIAL BOARD**

Diachuk D.D. (Ukraine)

Yaschenko Yu.B. (Ukraine)

Kondratiuk N.Yu. (Ukraine)

Vasylyeva T.L. (USA)

Kvasnitskyi M.V. (Ukraine)

Lytvyn O.V. (Ukraine)

Moroz G.Z. (Ukraine)

Buryak O.G. (Ukraine)

Safa Gursoy (Turkey)

Kriachkova L.V. (Ukraine)

Kurik O.G. (Ukraine)

Shkorbotun Ya.V. (Ukraine)

Bland Sarah (USA)

Yaschenko Alex (USA)

Hladkykh F. V. (Ukraine)

Dabrowski Wojciech (Poland)

Tkachenko R. P. (Ukraine)

Gruzjeva T.S. (Ukraine)

**РЕДАКЦІЙНА РАДА**

Голова редакційної ради *Дячук Д.Д.*

**Коваленко В.М.** (Україна)

Кузнєцова С.М. (Україна)

Лазоришинець В.В. (Україна)

Лурін І.А. (Україна)

Нетяженко В.З. (Україна)

Пархоменко О.М. (Україна)

Страфун С.С. (Україна)

Усенко О.Ю. (Україна)

Файнзільберг Л.С. (Україна)

Черній В.І. (Україна)

**EDITORIAL COUNCIL**

Head of the editorial council *Diachuk D.D.*

**Kovalenko V.M.** (Ukraine)

Kuznetsova S.M. (Ukraine)

Lazorishinets V.V. (Ukraine)

Lurin I.A. (Ukraine)

Netyazhenko V.Z. (Ukraine)

Parkhomenko O.M. (Ukraine)

Strafun S.S. (Ukraine)

Usenko O.Yu. (Ukraine)

Fainzilberg L.S. (Ukraine)

Cherniy V.I. (Ukraine)

**Адреса редакції:**

01014, м. Київ, вул Верхня, 5, Україна

Тел. (044) 254-68-71, e-mail: mag.cp.medical@gmail.com

http://www.cp-medical.com

Періодичність виходу – 8 разів на рік

Свідоцтво про внесення суб'єкта господарювання до державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції ДК № 8378

Рекомендовано до друку Вченою радою ДНУ «ЦІТОЗ» ДУС (протокол №1 від 19.02.2026 р.)

Підписано до друку 26.03.2026 р.

Видавець – Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами

**Журнал входить до списку друкованих (електронних) періодичних видань, що включаються до Переліку наукових фахових видань України категорія «А» (Наказ МОН від 10.12.2024 року № 1721).**

**Ідентифікатор друкованого медіа в Реєстрі R30-02194**

Усі статті обов'язково рецензуються.

Цілковите або часткове поширення в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами



(ACCEPTED 06-JUL-2023)



© State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department

**Address of the editorial office:**

01014, Kyiv, Verkhnia st., 5, Ukraine

Tel. (044) 254-68-71, e-mail: mag.cp.medical@gmail.com

http://www.cp-medical.com

Periodicity – 8 times a year

Certificate of Inclusion of a Business Entity in the State Register of Publishers, Producers and Distributors of Publishing Products DK No. 8378

Recommended for printing by the Academic Council of the SIS «СІНТ» SAD (protocol No.1 dated 19.02.2026).

Signed for printing 26.03.2026.

Publisher – State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department

**The Journal is included in the list of printed (electronic) periodicals included in the List of Scientific Professional Publications of Ukraine, category 'A' (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine of 10 December 2024, No. 1721).**

**Print media identifier in the Register R30-02194**

All articles are necessarily reviewed. The reproduction in whole or in part of any material published in this publication is permitted only with the written permission of the editorial office. The advertiser is responsible for the content of the promotional materials.

# ЗМІСТ

## № 2 (48)

### ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ОХОРОНОЮ ЗДОРОВ'Я

*Михайло Д. Дячук*

#### ПОГЛЯД ПАЦІЄНТІВ НА ІНТЕГРАЦІЮ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ..... 6

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.01>

*Микола П. Дейкун, Валерій О. Зуб*

#### ОРГАНІЗАЦІЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я В АСПЕКТІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЗМЕНШЕННЯ ТЯГАРЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ .....14

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.02>

*Юлія Б. Сокол, Тетяна П. Юрочко*

#### АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ ПЕРЕШКОД В РОЗВИТКУ ПАЛІАТИВНО-ХОСПІСНОЇ ДОПОМОГИ НА ДУМКУ МЕДИЧНОЇ СПІЛЬНОТИ УКРАЇНИ .....21

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.03>

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

*Ярослав Гащенко, Асель Жадігерова, Микола В. Високов, Олена А. Кузембаєва, Жоао М. Алвес Феррейра, Борис І. Паламар, Сергій В. Тукаєв*

#### ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОРОГОВОЇ СТИМУЛЯЦІЇ БЛУКАЮЧОГО НЕРВА В МОДУЛЯЦІЇ ПСИХОЕМОЦІЙНИХ СТАНІВ ..... 28

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.04>

*Сергій М. Піотрович, Юрій А. Царульков, Микола С. Беседінський*

#### ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУ ПАХВИННОЇ ГРИЖІ ПІСЛЯ АЛОПЛАСТИКИ..... 37

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.05>

*Іріана Махарані, Меліанта Тандіоно, Ююн Юєніваті, Нанік Сетіджоваті*

#### АНАЛІЗ ВІДМІННОСТЕЙ У ПЕРВИННИХ ЕНДОТИПАХ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ НА ОСНОВІ ОСТЕЇТУ, ОЦІНЕНОГО ЗА ГЛОБАЛЬНОЮ ШКАЛОЮ ОЦІНЮВАННЯ ОСТЕЇТУ (GOSS) ..... 44

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.06>

### ДОСЛІДЖЕННЯ

*Микола Л. Дідух, Катаріна Фрейтаг, Віталій Є. Луньов,*

#### Сергій Д. Максименко, *Ярослава В. Руденко* РЕДУКЦІЯ ПРОЯВІВ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ ТА ДЕПРЕСІЇ У УКРАЇНСЬКИХ БІЖЕНЦІВ, ЯКІ ПРАКТИКУЮТЬ ТРАНСЦЕНДЕНТАЛЬНУ МЕДИТАЦІЮ ..... 52

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.07>

*Юрій М. Гупало, Ярослав М. Аннишинець,*

#### *Андрій О. Голяченко, Олександр А. Голяченко* АНАЛІЗ НЕВДАЧ ПОВТОРНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ШЕМІЄЮ КІНЦІВКИ ..... 66

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.08>

*Костянтин В. Волянський, Геннадій С. Московко,*

#### *Катерина В. Ксенчина, Алла Г. Капітун, Олександр А. Назарчук, Дмитро В. Дмитрієв* ПРЕДИКТОРИ ТЯЖКОСТІ БОЛЮ ТА ДЕПРЕСІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ БОЛЕМ У ПОПЕРЕКУ: ПІЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ..... 73

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.09>

*Сергій П. Щукін*

#### КОМБІНОВАНЕ МІНІНВАЗИВНЕ ЛІКУВАННЯ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ПРИ РЕЦИДИВНІЙ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБІ ..... 81

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.10>

*Ірина І. Заболотна, Тетяна Л. Богданова, Володимир І. Азаренков, Олена С. Гензицька, Андрій А. Комлев*

#### СКРИНІНГОВА МОДЕЛЬ МАШИННОГО НАВЧАННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ПРИШИЙКОВИХ УРАЖЕНЬ ЗУБІВ ..... 89

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.11>

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

*Неля В. Кривецька, Інна В. Комаровська, Алла Г. Балдинюк, Катерина Ю. Гріжимальська*

#### ОРИГІНАЛЬНИЙ СПОСІБ ФОРМУВАННЯ ПІСЛЯЕНУКЛЕАЦІЙНОЇ ОПОРНО-РУХОВОЇ КУКСИ З ПОДАЛЬШИМ КОСМЕТИЧНИМ ПРОТЕЗУВАННЯМ: ОГЛЯД ВІДДАЛЕНОГО РЕЗУЛЬТАТУ ..... 99

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.12>

### ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

*Тетяна В. Черній, Володимир І. Черній*

#### ПЕРСПЕКТИВИ АНТИГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ МІАСТЕНІЇ ГРАВІС ..... 106

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.13>

## МЕДИЧНА ОСВІТА

Валерій О. Жамардій, Наталія В. Кононець,  
Світлана Г. Мироненко, Євгенія Ю. Шостак,  
Сергій М. Новік, Олена О. Момот,  
Тамара М. Денисовець

**МОДЕЛЬ ДИСТАНЦІЙНОГО  
НАВЧАННЯ МАЙБУТНІХ БАКАЛАВРІВ  
З ТЕРАПІЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІД ЧАС  
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ ПІДГОТОВКИ  
В МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ..... 115**

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.14>

## ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

Валентин П. Ковальчук, Віта М. Буркот,  
Алла В. Крижановська, Світлана А. Колодій,  
Олена І. Жорняк, Зоя М. Прокопчук,  
Віктор Г. Палій

**ВПЛИВ ТЕМПЕРАТУРИ ТА РН  
СЕРЕДОВИЩА НА ПРОЦЕСИ  
БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ  
У ГРАМНЕГАТИВНИХ  
НЕФЕРМЕНТУЮЧИХ БАКТЕРІЙ  
*P. AERUGINOSA* ТА *A. BAUMANNII* ..... 127**

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.15>

Ольга А. Голубовська, Євгенія А. Федорець,  
Соумаво Мукхерджи, Леонід Л. Пінський

**ПОКАЗНИКИ ФАГОЦИТАРНОЇ  
АКТИВНОСТІ НЕЙТРОФІЛІВ  
ТА МОНОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ  
НА БУЛЬОЗНИЙ ЕПІДЕРМОЛІЗ  
ПРИ ХРОНІЧНІЙ КОНТАМІНАЦІЇ РАН  
*S. AUREUS* ..... 134**

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.16>

## МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

Клаудіє Немечкова, Алена Гріцова

**ПРОВІДНИК У СИСТЕМІ ЯК  
КЛЮЧ ДО ЗМІН: ОБҐРУНТОВАНА  
ТЕОРІЯ ДОСВІДУ СІМЕЙ І ДІТЕЙ  
ІЗ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ..... 145**

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.17>

## МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ

Олександр О. Кривякін, Юлія В. Антонова-Рафі,  
Людмила В. Шуба, Ганна А. Омок

**АКТУАЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ  
БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРТНОГО ЗВ'ЯЗКУ  
У ДИСТАНЦІЙНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ  
ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ ..... 153**

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.18>

## ПРАКТИЧНА ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА: ПОРІВНЯЛЬНІ ОГЛЯДИ

Анастасія Я. Горова, Юлія В. Верховодова, Валерія В. Брек

**ПОТЕНЦІАЛ ПРОФІЛЮВАННЯ  
МІКРОБІОМУ КИШЕЧНИКА  
ДЛЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ВЕДЕННЯ  
ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ  
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ: ОГЛЯД..... 161**

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.19>

Вікторія І. Задорожна, Наталія П. Винник, Тетяна А. Сергеева

**НОСІЙСТВО ПНЕВМОКОКІВ У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ  
ЯК ПОКАЗНИК ЕВОЛЮЦІЇ ЦИХ ПАТОГЕНІВ  
НА ТЛІ ВИКОРИСТАННЯ ПНЕВМОКОКОВИХ  
КОН'ЮГОВАНИХ ВАКЦИН..... 170**

<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.20>

---

---

# CONTENT

## № 2 (48)

### ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF HEALTHCARE

*Mykhailo D. Diachuk*

- PATIENTS' VIEWS ON HEALTHCARE INTEGRATION** ..... 6  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.01>

*Mykola P. Deikun, Valerii O. Zub*

- ORGANIZATION OF THE NATIONAL PUBLIC HEALTH SYSTEM IN THE CONTEXT OF CANCER PREVENTION AND BURDEN REDUCTION** ..... 14  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.02>

*Yuliia B. Sokol, Tetiana P. Yurochko*

- ANALYSIS OF EXISTING BARRIERS TO THE DEVELOPMENT OF PALLIATIVE AND HOSPICE CARE FROM THE PERSPECTIVE OF THE MEDICAL COMMUNITY OF UKRAINE** ..... 21  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.03>

### CLINICAL MEDICINE

*Yaroslav Gachshenko, Assel Zhadigerova, Nikolai Vysokov, Yelena Kuzembayeva, João Miguel Alves Ferreira, Boris I. Palamar, Sergii V. Tukaiev*

- EFFECTIVENESS OF THRESHOLD-LEVEL VAGUS NERVE STIMULATION IN MODULATING PSYCHOEMOTIONAL STATES** ..... 28  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.04>

*Sergii M. Piotrovych, Yury A. Tsarulkov, Mykola S. Besedinskyi*

- SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT INGUINAL HERNIA AFTER ALLOPLASTY** ..... 37  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.05>

*Iriana Maharani, Meliantha Tandiono, Yuyun Yueniwati, Nanik Setijowati*

- ANALYSIS OF DIFFERENCES IN PRIMARY CHRONIC RHINOSINUSITIS ENDOTYPES BASED ON OSTEITIS ASSESSED USING GLOBAL OSTEITIS SCORING SCALE (GOSS)** ..... 44  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.06>

### RESEARCH STUDIES

*Mykola L. Didukh, Katharina Freytag, Vitalii Ye. Lunov,*

- Serhii D. Maksymenko, Yaroslava V. Rudenko*  
**REDUCTION IN SYMPTOMS OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER AND DEPRESSION IN UKRAINIAN REFUGEES PRACTICING TRANSCENDENTAL MEDITATION** ..... 52  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.07>

*Yurii M. Hupalo, Yaroslav M. Annyshynets, Andriy O. Golyachenko, Oleksandr A. Holiachenko*

- ANALYSIS OF REPEAT LOWER LIMB REVASCULARISATION FAILURES IN PATIENTS WITH CHRONIC LIMB ISCHAEMIA** ..... 66  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.08>

*Kostiantyn V. Volanskyi, Gennadii S. Moskovko, Kateryna V. Ksenchyna, Alla G. Kapiton, Oleksandr A. Nazarchuk, Dmytro V. Dmytriiev*

- PREDICTORS OF PAIN SEVERITY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH LOW BACK PAIN: PILOT STUDY** ..... 73  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.09>

*Serhii P. Shchukin*

- COMBINED MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS IN RECURRENT VARICOSE VEIN** ..... 81  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.10>

*Iryna I. Zabolotna, Tatiana L. Bogdanova, Volodymyr I. Azarenkov, Olena S. Genzytska, Andrii A. Komlev*

- A MACHINE LEARNING SCREENING MODEL FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF CERVICAL DENTAL LESIONS** ..... 89  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.11>

### CLINICAL CASE

*Nelia V. Kryvetska, Inna V. Komarovska, Alla H. Baldyniuk, Kateryna Yu. Hrizhymalska*

- AN ORIGINAL SURGICAL TECHNIQUE FOR CREATING A FUNCTIONAL LOAD-BEARING STUMP WITH SUBSEQUENT COSMETIC PROSTHETIC REHABILITATION: LONG-TERM OUTCOME ANALYSIS** ..... 99  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.12>

### MEDICAL DIAGNOSTIC AND TREATMENT TECHNOLOGIES

*Tetiana V. Chernii, Volodymyr I. Cherniy*

- PROSPECTS OF ANTIGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF THE GENERALIZED FORM OF MYASTHENIA GRAVIS** ..... 106  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.13>

---

---

## MEDICAL EDUCATION

*Valeriy O. Zhamardiy, Nataliia V. Kononets,  
Svitlana G. Myronenko, Yevheniia Yu. Shostak,  
Serhii M. Novik, Olena O. Momot,  
Tamara M. Denysovets*

- DISTANCE LEARNING MODEL FOR  
FUTURE BACHELOR OF THERAPY  
AND REHABILITATION DURING  
FUNDAMENTAL TRAINING  
AT A MEDICAL UNIVERSITY ..... 115**  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.14>

## PUBLIC HEALTH

*Valentin P. Kovalchuk, Vita M. Burkot,  
Alla V. Kryzhanovskaya, Svetlana A. Kolodii,  
Olena I. Zhorniak, Zoya M. Prokopchuk,  
Viktor G. Paliy*

- THE INFLUENCE OF TEMPERATURE AND PH  
OF THE ENVIRONMENT ON THE PROCESSES  
OF BIOFILM FORMATION IN GRAM-NEGATIVE  
NON-FERMENTING BACTERIA..... 127**  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.15>

*Olha A. Holubovska, Yevheniia A. Fedorets, Soumavo  
Mukherjee, Leonid L. Pinsky*

- PHAGOCYtic ACTIVITY PARAMETERS  
OF NEUTROPHILS AND MONOCYTES  
IN PATIENTS WITH EPIDERMOLYSIS  
BULLOSA WITH CHRONIC *S. AUREUS*  
WOUND CONTAMINATION ..... 134**  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.16>

## MEDICAL PSYCHOLOGY

*Kludie Němečková, Alena Hricová*

- SYSTEM GUIDES AS THE KEY TO CHANGE:  
GROUNDED THEORY OF EXPERIENCES OF FAMILIES  
AND CHILDREN WITH MENTAL HEALTH ISSUES....145**  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.17>

## MEDICAL REHABILITATION

*Oleksandr O. Kryvyakin, Yuliia V. Antonova-Rafi,  
Liudmyla V. Shuba, Hanna A. Omok*

- RELEVANCE OF BIOFEEDBACK IN REMOTE  
REHABILITATION AFTER STROKE..... 153**  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.18>

## PRACTICAL EVIDENCE-BASED MEDICINE: COMPARATIVE REVIEWS

*Anastasiia Ya. Gorova, Yuliia V. Verkhovodova, Valeria V. Brek*

- THE POTENTIAL OF GUT MICROBIOME  
PROFILING FOR PERSONALIZED MANAGEMENT  
OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE: A REVIEW..... 161**  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.19>

*Viktoriia I. Zadorozhna, Nataliya P. Vynnyk, Tetiana A. Serheieva*

- PNEUMOCOCCAL CARRIAGE IN HEALTHY  
CHILDREN AS AN INDICATOR OF THE EVOLUTION  
OF THESE PATHOGENS ON THE BACKGROUND  
OF THE USE OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATE  
VACCINES .....170**  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.20>

## PATIENTS' VIEWS ON HEALTHCARE INTEGRATION

Mykhailo D. Diachuk

State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

### **Abstract**

**Introduction.** Integrated medical care is a component of its quality and a priority direction of the current stage of development of healthcare systems. Patient perception of the integration of medical services is one of the indicators of achieving quality by healthcare institutions.

**Aim.** To investigate whether medical care for patients is integrated according to the components of integration.

**Materials and methods.** Answers to open questions (questionnaire); notes during the survey; scientific literature sources (19 units). Methods: semi-structured in-depth interview with 25 patients of the State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine; data analysis; generalization of results.

**Results.** It was established that patients generally consider medical care to be person-oriented, the exchange of information with the doctor is satisfactory, information is available to the patient, the transfer of the patient under supervision between medical workers of the studied institution is coordinated, and the cooperation of medical workers is harmonious. At the same time, not all patients participate in the development of a treatment plan; training patients in self-control measures is not always carried out, and patient surveys regarding their satisfaction with the medical care received are not always conducted. Not all patients can afford treatment with original drugs due to their high cost. Discordance of medical care in the interaction of the State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department with other healthcare institutions was revealed, which is confirmed by the untimely transfer of information about the patient from them.

**Conclusions.** Certain problems in the integration of medical care were identified in the studied healthcare institution, as well as at the network and industry levels, which require their solution.

**Keywords:** quality of medical care, treatment plan, information, self-control, coordination, medicines, cooperation of doctors

### INTRODUCTION

Integrated healthcare, focused on people having access to health services according to their needs, is recognized as a priority direction at the current stage of development of healthcare systems on their way to improving the quality of healthcare. The need for integration is due to gaps and fragmentation in healthcare systems that have hindered and continue to hinder ensuring comprehensive access to healthcare for people without financial difficulties and physical barriers [1, 2].

The World Health Organization defines integrated health services as those that ensure that people receive a continuum of health promotion, disease prevention, diagnosis, treatment, rehabilitation and palliative care services, coordinated at different levels and in different

settings of healthcare, within and outside the health sector, and in accordance with people's needs throughout the life course [3].

The World Health Organization proposed and developed the Global Strategy for Integrated People-Centered Care Systems for 2016-2026, which includes the active involvement of health service users – patients. The increasing dependence of population health on the processes of aging, urbanization, migration, the consequences of the impact of numerous armed conflicts and risk factors leads to the predominance of non-communicable diseases, mental disorders and injuries in the structure of the disease burden. These diseases are mostly chronic, requiring long-term treatment, constant care and social support. The problem is complicated by the fact that patients often suffer from several diseases.

That is why the patient's participation in the treatment and diagnostic process as a full partner and their perception of the integration of medical services affect the results of treatment and consumer satisfaction with medical care [4].

In view of the above, information obtained directly from patients regarding their views on the integration of medical care they receive in a healthcare facility and their participation in the treatment and diagnostic process is important.

### AIM

To investigate whether medical care for patients is integrated. Objectives: to obtain information from patients whether medical care is person-centered; how information is exchanged between the patient and medical professionals; how the transition of activities between different medical professionals and practices in relation to the patient occurs; how cooperation is established between practicing doctors.

### MATERIALS AND METHODS

The following research methods were selected: semi-structured in-depth interview; data analysis; generalization of results. Research materials: answers to open-ended questions (questionnaire), supplemented by notes during the survey. The list of open-ended questions was formed based on questionnaire data [5, 6], which offer the main topics for researching patients' experiences with integrated medical care. The selected topics concerned the patient's view of whether the medical care provided to them is person-oriented, how information is exchanged between the patient and the doctor and its accessibility to the patient, how the patient's observation is transferred between different medical professionals and healthcare institutions, how cooperation occurs between doctors of the outpatient clinic/department who provide medical care to the patient in the institution where they are observed. It should be noted that the patients needed clarifying questions regarding the content of the definitions of «person-oriented medical care» and the topic of «information exchange», which was explained to them immediately before and during the interview. Scientific literature sources (19 units) were also selected as materials for the study.

The selection of respondents was carried out among patients of the State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv, Verkhnia St., 5, and patients of the surgical hospital No. 2 of the Center for Inpatient Care of the same institution, located in Chernivtsi.

The State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative

Department, Kyiv, is a scientific institution where primary and specialized (outpatient and inpatient) medical care is provided, and scientific and educational activities are conducted. The structure of the State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department includes an emergency medical department, medical outpatient clinics No. 1, No. 2 of the Primary Medical Care Center, and 21 clinical and diagnostic departments, including surgical hospital No. 2 of the Inpatient Care Center, located in the city of Chernivtsi. The extensiveness of the institution and the large number of structural divisions, as well as the combination of different types and levels of medical care, allowed us to put forward a hypothesis about possible discordance in the activities of medical specialists and prompted us to conduct a study on the patients' vision of the integration of medical care in this institution.

The in-depth interview was conducted during January-February 2025, with a total of 25 patients participating.

Data collection was carried out by an interviewer – a research assistant, who was sufficiently qualified to conduct interviews, as he had experience in this field and a PhD in Social Medicine. The interviewer was not personally familiar with the respondents, which precluded the researcher from obtaining information by prior arrangement with the survey participants.

The study was conducted in a comfortable room adapted for interviews with good lighting and low noise levels. The procedure involved the interviewer getting to know the respondent, explaining the purpose of the study, the scientific and practical use of the information obtained, and obtaining informed written consent to participate in the study. The interview lasted up to 40 minutes.

The survey format allowed for receiving information directly from the respondent, enabling them to answer in an arbitrary form and ask the interviewer clarifying questions.

The answers were recorded by the interviewer by hand, fixing key words, phrases and their most important parts. All records after the interview were transferred to separate electronic Microsoft Office Word files with respondent numbering. Those answers that the interviewer remembered but were not recorded were added, which achieved maximum reliability and completeness of the information. Upon completion of the study, the author carefully studied the received texts with a step-by-step process of open coding. Open codes were grouped by themes, categories and subcategories.

### RESULTS

Topics, categories and subcategories with the number of patients who provided answers are given in Table 1.

## Topics, Categories, and Subcategories with the Number of Doctors Who Responded

№	Topic, category, and subcategory name	Number of patients who responded (абс., %)
1	Can you describe the medical care at this facility as focused on your personal health problems (clarifying questions: trust in your doctor; participation in developing a treatment plan as you wish; teaching self-control and self-help measures; interest in your opinion regarding satisfaction with treatment)?	
1.1	I trust my doctor	
	fully	21 (84.0)
	I trust him, but I consult with other doctors.	4 (16.0)
1.2	I participate in the development of the treatment plan in the way I wish.	
	always	10 (40.0)
	I participate, but my wishes are not always taken into account.	15 (60.0)
1.3	I was trained in self-monitoring and self-help measures in case of worsening clinical condition.	
	always conducted training before the end of outpatient or inpatient treatment	8 (32.0%)
	performed in most cases after the end of treatment	10 (40.0%)
	conducted irregularly	7 (28.0%)
1.4	During and after treatment, medical professionals ask me if I am satisfied with the medical care I received.	
	always ask	13 (52.0%)
	more often asked than not	4 (16.0%)
	this doesn't always happen	6 (24.0%)
	this happens sometimes	2 (8.0%)
2	How is information exchanged between you and the doctor (clarifying questions: exchange of oral, written information, or using electronic resources; is there conflicting information from different doctors; your interest in clinical medical care protocols for your illness)?	
2.1	Doctors provide me with recommendations during outpatient treatment/inpatient treatment or after discharge in a language I understand.	25 (100.0)
2.2	I was faced with a situation where different doctors gave me conflicting advice on the same issue regarding my health.	
2.2.1	This has never happened before at this establishment.	25 (100.0)
2.2.2	sometimes it happened, but with doctors from other institutions where I was treated or examined	16 (64.0)
2.3	I am interested in information regarding my illness from clinical treatment protocols (international, domestic, or those developed in the hospital)	
2.3.1	I'm never interested.	25 (100.0)
2.4	I have the opportunity to meet/call/email a doctor or other healthcare professional at this facility to obtain information related to my health.	25 (100.0)
2.5	The doctor always informs me about the quality of medicines and their cost so that I can choose the ones that are available to me.	
2.5.1	the doctor always provides such information, and I choose original drugs for treatment	16 (64.0)
2.5.2	The doctor always provides this information, but I choose medications based on my financial capabilities.	9 (36.0)
3	How is your care/care transferred between different healthcare providers and facilities?	
3.1	I receive referrals from doctors at this facility for consultation and/or hospitalization, if necessary.	25 (100.0)
3.2	I receive a discharge from my outpatient card, if necessary, or after inpatient treatment.	
3.2.1	In this institution, I always receive a discharge after treatment, and I add it to my archive.	25 (100.0)
3.2.2	It is not always possible to obtain discharge documents from other institutions.	8 (32.0)
3.3	I waited in line for a scheduled hospitalization for some time over the past year when I needed inpatient treatment.	
3.3.1	there was no queue	22 (88.0)
3.3.2	expected within 1 month	3 (12.0)
4	In your opinion, how is the cooperation between the doctors of the outpatient clinic/department who provide you with medical care in this institution?	
4.1	All the different people who treat and care for me work well together.	25 (100.0)
4.2	I have not encountered situations where there were conflicts between medical professionals in my presence and other patients.	17 (68.0)
4.2.1	observed conflicts, but very rarely	8 (32.0)

Coding the answers to the first question allowed us to distinguish two subcategories: complete trust in the doctor, which was indicated by patients, recognizing their professional level, attention, caring, long-standing established relationships, and thus completely trusting

their doctor («I became friends with all the doctors, because everyone is attentive and friendly»; «The dose of the drug was adjusted several times, they explained why. I agreed because I trust our doctors»; «I am satisfied with your doctors, they are very attentive, explain everything,

carefully read my medical documents. They spend a lot of time on me, more than they are allotted». There were a majority of such patients – 21 (84.0%) people. Individual answers – from 4 (16%) people – showed that patients also trust their doctors, but for «confidence in assessing the situation with my health and in order to prevent errors in the treatment plan, I communicate with other specialists to make sure that the medical prescriptions are correct». The category «I participate in developing the treatment plan as I wish» also divided the patients' answers into affirmative ones – from 10 (40.0%) people, and from 15 (60.0%) respondents, the answers meant that despite participating in developing the treatment plan, the patients' wishes are not always taken into account.

Therefore, the opinion of these patients was that involvement in the development of the treatment plan «is formal», or «the doctor cannot take them into account because they do not comply with medical rules», or «these wishes cannot be taken into account due to certain reasons that were not communicated to me (the patient)», or «the doctor knows better», so he makes the decision himself.

According to the category of training in self-control and self-help measures in case of worsening of the clinical condition, three subcategories of patient responses were distinguished depending on the frequency of training: according to 8 (32.0%) patients, it became known that they were always trained before the end of outpatient or inpatient treatment; according to the responses of 10 (40.0%) patients, training was conducted more often than not, and the responses of 7 (28.0%) respondents indicated that training was conducted irregularly. The reasons for irregular training were considered by patients to be «lack of time for doctors», «expectations of hospital doctors that primary care doctors will do this», as well as the fact that «patients have chronic diseases, and therefore sufficient experience in self-management of them», therefore «it is not necessary to conduct training again, you (i.e. the patient) already know everything».

The next category of questions was to investigate whether healthcare professionals ask patients about their satisfaction with medical care during and after treatment. The patients' responses were also divided into the following subcategories: 13 (52.0%) patients reported that they were always asked; 4 (16.0%) patients decided that they were asked more often than not; 6 (24.0%) respondents said that this did not always happen, and 2 (8.0%) said that they were asked only sometimes. Patients who fell into the subcategories of not always or only sometimes being asked expressed their opinion that this was «not yet an established practice, and that it is only gradually improving»; that «it is not necessary to ask, because in the case of a positive treatment outcome, the patient always says 'thank you', so it is clear that he is satisfied»; and that if a regular visitor with a chronic illness were dissatisfied, «he would turn to another healthcare facility».

The category with the question «How is the exchange of information between you and the doctor» was ambiguous in terms of answers. All patients reported that doctors provide them with recommendations during treatment or after discharge in a language they understand, explaining in detail what medications to take, what are the results of examinations, what are the pathological changes in the body: «All the information is exhaustive, there is no need to look for any other and from anyone else»; «The discharge is very detailed, with all the studies. I have no shortage of information, and I am completely satisfied with this algorithm»; «Doctors involved in treatment, even if they work in different structural units, have never provided contradictory advice on the same issue regarding my health». However, 16 (64.0%) patients observed differences in the examination data, prescriptions of medicines from doctors from other healthcare institutions: «I had cases when I wanted to check how the prescriptions of different doctors in different institutions coincided. There was no fundamental difference, I understand that each institution has its own equipment, doctors have their own experience»; «The approaches are the same, but there was a certain difference».

Regarding the interest and use of clinical treatment protocols (international, domestic, or those developed in the hospital) by patients, all respondents unanimously answered that they do not use them and are not interested, because «... this is the doctors' business. But I know that you can't treat everyone only according to the protocol, because each person is unique. You can't fit everyone under one protocol. The doctor must see the patient and prescribe treatment according to his condition»; «I don't read medical instructions and protocols, because I can't understand them, I follow the doctors' recommendations»; «I don't read clinical protocols, because they are written in a specific language, medical, I can't understand them»; «Doctors say that they treat according to the protocols, and this adds confidence in the correctness of the treatment».

All respondents also confirmed that they have various forms of communication with a doctor or other medical professional, that is, they have the opportunity to meet/call/write an e-mail in order to receive information related to their health («Contacts with the doctor and nurses are constant, and they contact my mother, they provide all the information»).

Patients indicated that the doctor always informs them about the quality of medicines, which is higher than original drugs, but they have a higher cost, so 16 (64.0%) of the respondents can afford such drugs («I use advice to choose quality medicines, I can afford them, although they are not cheap», «Doctors prescribe medicines to me and explain why it is advisable to use this medicine. I believe that they have studied and have experience, so the prescriptions are correct and should be followed», «I am treated at my own expense, my family helps, but health

is more expensive. Of course, if the state helped, it would be better»); the rest – 9 (36.0%) – choose drugs based on their own financial capabilities.

When asked in the category «How is your transfer for observation/medical care between different medical professionals and healthcare institutions?» regarding the institution where the study was conducted, all respondents unequivocally reported that referrals for consultation and/or hospitalization, discharge summaries from outpatient records, or after treatment in the hospital of the State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department are received necessarily and on time. However, at the same time, 8 (32.0%) respondents indicated that it is not always possible to obtain discharge documents from other institutions («We will send them to you after discharge», «We will transfer them to your hospital»), but discharge documents were never received.

Respondents noted that within the SIS «СИТ» SAD, patient traffic has also been successfully established, which is very convenient and does not cause delays: «... they told me that I needed to be taken to another hospital's inpatient unit immediately. They put me in a wheelchair, which was unusual for me, but they explained that it was necessary because the ECG data were very bad. They examined me quickly here, took all the tests and redirected me to another hospital with an escort... I did not experience any delays, everything was prompt and fast»; «Nurses accompany me around the facility, which is very convenient. Each appointment is planned, I know when and to whom I should come. I make an appointment through the reception, and the doctor tells me when a scheduled visit is needed»; «Nurses accompanied me to different doctors so that I would not get lost in the corridors». All respondents required planned hospitalization during the last year, 22 (88.0%) of the respondents were hospitalized without a waiting list, 3 (12.0%) patients waited up to 1 month. From the experience of patients communicating with other healthcare institutions, complaints were expressed about obstacles in access to medical care («You can get a consultation with your doctors in a short period of time, but in the hospital ... or in several other hospitals ... to get to a specialist ..., you have to wait 1-2 months»).

The last topic included a category with the question «How, in your opinion, is the cooperation between the doctors of the outpatient clinic/department who provide you with medical care in this institution?». Respondents unanimously answered that in their opinion, the cooperation of all medical workers involved in providing them with medical care is well-established, but at the same time – according to the opinion of only 8 (32.0%) of respondents – conflicts between medical workers in their presence and in the presence of other patients were very rarely observed.

Thus, according to the interview data, in general, the integration of medical care is observed in the studied healthcare institution. However, certain problems were identified, confirmed by the patients' responses: patients are not always involved in developing a treatment plan; patients are not always trained in self-monitoring measures for their clinical condition after discharge from outpatient/inpatient treatment; medical workers are not always interested in the opinion of patients regarding their satisfaction with the medical care received; medicines are not always available to patients due to their high cost; transfer of patient information from other healthcare facilities may be untimely or not occur at all.

## DISCUSSION

The results showed that patients generally endorsed the integration of care in the study setting, with some exceptions.

Triangulation of the findings across research studies and meta-analyses showed that patient-centered care is best achieved when clinicians involve patients in discussions and decisions about their clinical care. In twelve semi-structured interviews, physicians described gaining patients' trust as crucial to effective patient care, with some saying it was as important as medical knowledge [7-9].

Interventions should be tailored to patients' needs and may include strategies to improve patient knowledge about the disease or treatment, monitoring symptoms, encouraging self-management and self-monitoring of their clinical condition in response to worsening symptoms or exacerbations, and increasing patient responsibility for medication adherence and lifestyle choices [10].

Patient satisfaction is defined as the response to daily hospital care and its quality. Measuring the quality and satisfaction of healthcare allows us to focus on patient preferences, enabling physicians to tailor healthcare services that better meet patients' needs and expectations [11].

The doctor-patient relationship is an important part of the healthcare visit and can make a difference in patient outcomes. Therefore, it is important for physicians to recognize when the relationship is in doubt or failing. When the relationship is in trouble or deteriorating, physicians must be able to recognize the reasons for the relationship breakdown and make decisions to improve care [12].

Communication helps providers build relationships with patients that benefit patient-centered outcomes. Information exchanged between the physician and patient can inform clinical and diagnostic decisions [13].

Patient knowledge of prescribed medications is vital to reduce errors and improve patient adherence to treatment. Medication information should be tailored to the individual needs of patients. The quality of medication information in terms of accessibility, completeness,

reliability, and understanding can improve the relationship between the patient and the healthcare provider [14, 15]. Overall, the most common information needs of patients are information about the disease or health condition and treatments, and the most common sources of information are the Internet and physicians. Patients generally prefer the Internet because of its easy access to information, but they trust their physicians more because of their clinical knowledge and experience [16].

Long waiting times for admissions, hospitalizations, diagnostic procedures, and treatment delays negatively impact the patient experience and can reduce the quality of care. There is not only a demand from patients, but also a general public interest in improving access to care and service delivery [17]. Results from a meta-analysis and a survey of 1266 respondents have shown that collaboration between physicians improves clinical outcomes, patient safety, care coordination, patient access to care, patient and staff satisfaction, while errors and length of stay in bed are reduced [18, 19].

## CONCLUSIONS

Patients confirmed a high level of integration of medical care in the studied healthcare institution. At the same time, certain problems were identified that it is desirable for middle managers to work on: involving patients in the development of a treatment plan; training patients in self-monitoring measures of their clinical condition after discharge from outpatient/inpatient treatment; surveying patients regarding their

satisfaction with the medical care received. The high cost of medicines showed a financial barrier to treating patients due to economic problems in the field of healthcare. Discoordination of medical care was identified due to violations of the transfer of information about the patient from other healthcare institutions.

*Prospects for further research* are to identify in more detail the problems of integration and coordination of medical care at the level of the network of healthcare institutions and at the system level.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

The author has complied with the ethical standards of scientific citation. The following data are indicated in the references to primary sources: title, publication, year, volume, issue and page numbers. The manuscript was approved and recommended for publication at the meeting of the Ethics Committee of the State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department (minutes No. 3 dated March 10, 2025).

## FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

The funding of the research and publication of the article was provided by the author.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Diachuk M. D.<sup>A-F</sup>

## REFERENCES

1. Garattini, L., Badinella, Martini, M., Nobili A. (2022). Integrated Care in Europe: Time to Get it Together? *Appl Health Econ Health Policy*. 20(2),145-147. <https://doi.org/10.1007/s40258-021-00680-2>
2. Handbook for national quality policy and strategy: a practical approach for developing policy and strategy to improve quality of care (2018). Geneva: World Health Organization. 74 p. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/272357/9789241565561-eng.pdf?sequence=1>
3. World Health Organization. Services organization and integration. <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/clinical-services-and-systems/service-organizations-and-integration>.
4. WHO global strategy on integrated people-centred health services 2016-2026 (2015). Executive Summary. Placing people and communities at the centre of health services. World Health Organization. 18 p. <https://interprofessional.global/wp-content/uploads/2019/11/WHO-2015-Global-strategy-on-integrated-people-centred-health-services-2016-2026.pdf>
5. Elwyn, G., Thompson, R., John, R., Grande, S. W. (2015). Developing IntegRATE: a fast and frugal patient-reported measure of integration in health care delivery. *Int J Integr Care*, 15, e008. <https://doi.org/10.5334/ijic.1597>
6. Joobar, H., Chouinard, M. C., King, J., Lambert, M., Hudon, É., & Hudon, C. (2018). The Patient Experience of Integrated Care Scale: A Validation Study among Patients with Chronic Conditions Seen in Primary Care. *International journal of integrated care*, 18(4), 1. <https://doi.org/10.5334/ijic.4163>
7. Grover, S., et al. (2022). Defining and implementing patient-centered care: An umbrella review. *Patient Educ Couns*, 105(7), 1679-1688. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2021.11.004>
8. Greene, J., Wolfson, D. (2023). Physician Perspectives on Building Trust with Patients. *Hastings Cent Rep*, 53, Suppl 2:S86-S90. <https://doi.org/10.1002/hast.1528>

9. Luo, Y., et al. (2023). How about trust in physician-patient relationship? A concept analysis of physicians' perspectives. *Patient Educ Couns.*, 112, 107709. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2023.107709>
10. Dineen-Griffin, S., Garcia-Cardenas, V., Williams, K., Benrimoj, S. I. (2019). Helping patients help themselves: A systematic review of self-management support strategies in primary health care practice. *PLoS One*, 14(8), e0220116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220116>
11. Ferreira, D. C., Vieira, I., Pedro, M. I., Caldas, P, Varela, M. (2023). Patient Satisfaction with Healthcare Services and the Techniques Used for its Assessment: A Systematic Literature Review and a Bibliometric Analysis. *Healthcare (Basel)*, 11(5), 639. <https://doi.org/10.3390/healthcare11050639>
12. Chipidza, F. E., Wallwork, R. S., Stern, T. A. (2015). Impact of the Doctor-Patient Relationship. *Prim Care Companion CNS Disord.*, 17(5), 10.4088/PCC.15f01840. <https://doi.org/10.4088/PCC.15f01840>
13. Sharkiya, S. H. (2023). Quality communication can improve patient-centred health outcomes among older patients: a rapid review. *BMC Health Serv Res*, 886. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09869-8>
14. T R, I U H, M Y M, P G. (2022). Patients' knowledge about medicines improves when provided with written compared to verbal information in their native language. *PLoS One*, 17(10), e0274901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274901>
15. Bekker, C. L., Mohsenian Naghani, S., Natsch, S., Wartenberg, N. S., van den Bemt, B. J. F. (2020). Information needs and patient perceptions of the quality of medication information available in hospitals: a mixed method study. *Int J Clin Pharm.*, 42(6), 1396-1404. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01125-x>
16. Clarke, M. A., Moore, J. L., Steege, L. M., Koopman, R. J., Belden, J. L., Canfield, S. M., Meadows, S. E., Elliott, S. G., & Kim, M. S. (2016). Health information needs, sources, and barriers of primary care patients to achieve patient-centered care: A literature review. *Health informatics journal*, 22(4), 9921016. <https://doi.org/10.1177/1460458215602939>
17. Ala, A., & Chen, F. (2022). Appointment Scheduling Problem in Complexity Systems of the Healthcare Services: A Comprehensive Review. *J Healthc Eng.*, 2022, 5819813. <https://doi.org/10.1155/2022/5819813>
18. Bendowska, A., Baum, E. (2023). The Significance of Cooperation in Interdisciplinary Health Care Teams as Perceived by Polish Medical Students. *Int J Environ Res Public Health.*, 20(2), 954. <https://doi.org/10.3390/ijerph20020954>
19. Braam, A., Buljac-Samardzic, M., Hilders, C. G. J. M., van Wijngaarden, J. D. H. (2022). Collaboration Between Physicians from Different Medical Specialties in Hospital Settings: A Systematic Review. *J Multidiscip Healthc.* 15, 2277-2300. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S376927>

## Резюме

### ПОГЛЯД ПАЦІЄНТІВ НА ІНТЕГРАЦІЮ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Михайло Д. Дячук

Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

**Вступ.** Інтегрована медична допомога вважається складовою її якості та пріоритетним напрямком на сучасному етапі розвитку систем охорони здоров'я. Сприйняття пацієнтом інтеграції медичних послуг слугує одним із вказівників досягнення якості закладами охорони здоров'я.

**Мета.** Дослідити, чи є медична допомога пацієнтам інтегрованою за складниками інтеграції.

**Матеріали та методи.** Відповіді на відкриті запитання (анкету); записи під час опитування; наукові літературні джерела (19 од.). Методи: напівструктуроване глибинне інтерв'ю серед 25 пацієнтів Державної наукової установи «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами (ДНУ «ЦІТОЗ» ДУС); аналіз даних; узагальнення результатів.

**Результати.** Установлено, що пацієнти загалом підтвердили особистісно-орієнтований характер медичної допомоги, задовільний обмін інформацією з лікарем та доступність інформації для пацієнта, скоординовану передачу пацієнта під нагляд між медичними працівниками досліджуваного закладу та їх злагоджену співпрацю при наданні медичної допомоги. Водночас не всі пацієнти долучаються до розробки плану лікування; не завжди проводиться навчання з пацієнтами заходам самоконтролю свого клінічного стану після виписки з амбулаторного/стаціонарного лікування та опитування пацієнтів стосовно їх задоволеності одержаною медичною допомогою. Не всі пацієнти можуть дозволити собі лікування оригінальними препаратами внаслідок їх високої вартості. Виявлена дискоординація медичної допомоги при взаємодії ДНУ «ЦІТОЗ» ДУС з іншими закладами охорони здоров'я внаслідок порушень передачі від них інформації про пацієнта.

**Висновки.** Виявлені окремі проблеми в забезпеченні інтеграції медичної допомоги в досліджуваному закладі охорони здоров'я, а також на мережевому та галузевому рівнях, що потребує свого вирішення.

**Ключові слова:** якість медичної допомоги, план лікування, інформація, самоконтроль, координація, лікарські засоби, співпраця лікарів

Received: 8.12.2025

Accepted: 11.02.2026

## ОРГАНІЗАЦІЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я В АСПЕКТІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЗМЕНШЕННЯ ТЯГАРЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Микола П. Дейкун<sup>1</sup>, Валерій О. Зуб<sup>2</sup>, Олександр В. Зуб<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, м. Чернігів, Україна

<sup>2</sup>Національний університет «Чернігівська політехніка», м. Чернігів, Україна

<sup>3</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Чернігівський медичний центр сучасної онкології» Чернігівської обласної ради, м. Чернігів, Україна

### Резюме

**Вступ.** Онкологічні захворювання залишаються однією з провідних причин передчасної смертності та втрати якості життя населення у світі та в Україні. Традиційно боротьба з раком асоціюється передусім із розвитком онкологічної служби, удосконаленням методів діагностики та лікування. Сучасні наукові дані переконливо свідчать, що вирішальний внесок у формування онкологічного тягаря належить не клінічній медицині, а системі детермінант здоров'я, які формуються у соціальному, поведінковому та середовищному контекстах. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), від 30 до 50 % випадків онкологічних захворювань можуть бути попереджені шляхом впливу на модифіковані чинники ризику на популяційному рівні. Це зумовлює необхідність переосмислення ролі національної системи громадського здоров'я як провідного механізму управління онкологічними ризиками та зменшення тягаря раку.

**Мета.** Обґрунтувати організаційні, інституційні, міжсекторальні та причинно-наслідкові особливості функціонування національної системи громадського здоров'я, здатної забезпечити профілактику та зниження тягаря онкологічних захворювань.

**Матеріали та методи.** У дослідженні використано методи системного аналізу, порівняльного аналізу, узагальнення та концептуального моделювання. Методологічну основу становлять законодавчі акти України, документи ВООЗ, матеріали Міжнародного агентства з дослідження раку (IARC), концепція «медичного поля» М. Лалонда, теорія соціальних детермінант здоров'я М. Мармота, салютогенний підхід А. Антоновського та підхід життєвого курсу.

**Результати.** У процесі дослідження обґрунтовано багаторівневу логічну модель національної системи громадського здоров'я, у якій зменшення онкологічного тягаря розглядається як результат узгодженого впливу на фундаментальні, середовищні, поведінкові та психосоціальні детермінанти здоров'я, а не як виключно наслідок розвитку онкологічної служби, та розширено теоретичне розуміння онкологічних захворювань як соціально зумовленого феномена, та поглиблено концепцію громадського здоров'я як міжсекторального механізму управління здоров'ям населення.

**Висновки.** Під час наукових досліджень обґрунтовано роль національної системи громадського здоров'я як ключового інструменту профілактики та зменшення тягаря онкологічних захворювань. Показано, що переважна частка онкологічної захворюваності формується під впливом соціальних, поведінкових та екологічних детермінант здоров'я, які перебувають поза межами безпосередньої діяльності онкологічної служби. Запропоновано логічну багаторівневу модель системи громадського здоров'я з акцентом на первинну профілактику онкологічних захворювань. Обґрунтовано, що ефективне зменшення онкологічного тягаря можливе лише за умови міжсекторального управління детермінантами здоров'я, тоді як онкологічна служба виконує переважно компенсаторну та клінічну функцію.

**Ключові слова:** громадське здоров'я, онкологічні захворювання, профілактика раку, детермінанти здоров'я, соціальна нерівність, система охорони здоров'я, IARC, ВООЗ

## ВСТУП

Традиційно боротьба з раком асоціюється передусім із розвитком онкологічної служби, удосконаленням методів діагностики та лікування. Сучасні наукові дані переконливо свідчать, що вирішальний внесок у формування онкологічного тягаря належить не клінічній медицині, а системі детермінант здоров'я, які формуються у соціальному, поведінковому та середовищному контекстах. За оцінками ВООЗ, від 30 до 50 % випадків онкологічних захворювань можуть бути попереджені шляхом впливу на модифіковані чинники ризику на популяційному рівні. Це зумовлює необхідність переосмислення ролі онкологічної служби та визначити роль національної системи громадського здоров'я як провідного механізму управління онкологічними ризиками, проаналізувати сучасні міжнародні підходи до профілактики онкологічних захворювань та зменшення тягаря раку, запропонувати логічну модель системи громадського здоров'я з акцентом на зменшення онкологічного тягаря.

## МЕТА

Обґрунтувати організаційні, інституційні, міжсекторальні та причинно-наслідкові особливості функціонування національної системи громадського здоров'я, здатної забезпечити профілактику та зниження тягаря онкологічних захворювань.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні використано методи системного аналізу, порівняльного аналізу, узагальнення та концептуального моделювання. Методологічну основу становлять законодавчі акти України, документи ВООЗ, матеріали Міжнародного агентства з дослідження раку (IARC), концепція «медичного поля» М. Лалонда, теорія соціальних детермінант здоров'я М. Мармота, салютогенний підхід А. Антоновського та підхід життєвого курсу.

## РЕЗУЛЬТАТИ

В процесі дослідження обґрунтовано багаторівневу логічну модель національної системи громадського здоров'я, у якій зменшення онкологічного тягаря розглядається як результат узгодженого впливу на фундаментальні, середовищні, поведінкові та психосоціальні детермінанти здоров'я, а не як виключно наслідок розвитку онкологічної служби, та розширено теоретичне розуміння онкологічних захворювань як соціально зумовленого феномена, та поглиблено концепцію громадського здоров'я як міжсекторального механізму управління здоров'ям населення [1-12].

Оцінюючи загальну динаміку онкологічних захворювань в Україні в період 2000-2014 рр., дані Національного канцер-реєстру свідчать про поступове збільшення загальних віково-стандартизованих показників захворюваності на рак з 2000 року (кількісні дані ведуться з цього часу) до середини 2010-х років: стандартизований рівень захворюваності виріс приблизно з 325 випадків на 100 000 населення до близько 356 випадків на 100 000 у 2014 році, що відповідає зростанню  $\sim 10\%$  за 14 років і становило приблизно  $1\%$  щорічного приросту. В абсолютних числах кількість первинних випадків онкозахворювань в Україні також зростала (штучно та частково через зміну демографічних чинників) у 2000-2010-ті роки, що підтверджує загальний тренд до збільшення тягаря раку на рівні популяції [13].

Щодо порівняння з Європейським Союзом у цей період (2000-2014), загальні тенденції демонструють, що у країнах ЄС віково-стандартизована захворюваність на рак була загалом вищою за середньо-світові рівні й частково вищою, ніж в Україні, у певній мірі через ширше впровадження діагностичних скринінгів та кращу якість реєстрації випадків. Водночас смертність від раку в ЄС мала тенденцію до зниження або стабілізації завдяки ефективним профілактичним програмам та організованому виявленню хвороби, тоді як в Україні високі показники смертності зберігалися без суттєвого зниження цього тренду у 2000-2014 рр. Дані ЄС показують, що рак залишається однією з провідних причин смертності, але з покращенням результатів лікування й систем профілактики цей тягар часто зменшувався або зростає повільніше порівняно з деякими країнами Східної Європи [14-15].

Тягар онкологічних захворювань в Україні оцінюється як високий, а за окремими показниками – вищий, ніж у середньому по ЄС. Це зумовлено поєднанням відносно високої смертності, пізнього виявлення, значної частки запущених стадій, втрати років потенційного життя (YLL) та високих показників DALY. Якщо у країнах ЄС вищу захворюваність компенсує зниження смертності, то в Україні менша захворюваність поєднується з гіршими наслідками, що зрештою зумовлює значний тягар.

Щорічне збільшення фінансування онкологічної служби покращувало виключно окремі клінічні показники: доступність лікування, забезпечення обладнанням, застосування сучасніших методів терапії, а в окремих нозологіях – незначне покращення виживаності. Водночас рівень захворюваності продовжував зростати або залишався стабільно високим, а смертність знижувалася повільно і несистемно. Це пояснюється тим, що інвестиції спрямовувалися головним чином на лікування вже сформованих випадків, тоді як первинні причини

формування раку – основні детермінанти здоров'я (тютюн, алкоголь, умови праці, поведінка, довкілля, соціальна нерівність) залишалися поза сферою ефективного управління.

Таким чином, досвід України підтверджує фундаментальний висновок ВООЗ, IARC, Лалонда і Мармота: фінансування онкологічної служби має компенсаторний ефект і не здатне самостійно зменшити онкологічний тягар. Без паралельного розвитку системи громадського здоров'я, міжсекторальної профілактики та політики впливу на детермінанти здоров'я навіть систематичне збільшення видатків на онкологію не трансформується у покращення популяційних онкологічних показників [15-17].

Накопичений у 2000-2014 роках досвід функціонування онкологічної служби в Україні, що супроводжувався щорічним зростанням фінансування без відповідного зменшення захворюваності та онкологічного тягара, продемонстрував обмеженість суто клінічного підходу до боротьби з раком. За відсутності системного впливу на соціальні, поведінкові та середовищні детермінанти здоров'я, інвестиції в онкологічну службу мали переважно компенсаторний характер і не трансформувалися у покращення популяційних показників.

У цьому контексті саме онкологічна ситуація може розглядатися як один із чинників, що спонукав Україну з 2015 року ініціювати процес формування національної системи громадського здоров'я. Запуск інституційних реформ у сфері громадського здоров'я був зумовлений усвідомленням того, що зменшення тягара неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних, неможливе без міжсекторальної політики, популяційної профілактики та управління детермінантами здоров'я, що повністю відповідає підходам ВООЗ та Європейського Союзу [14].

У Конституції України (1996) в розділі I, ст. 3 записано: «Людина, її життя та здоров'я, ... визнаються в Україні найвищою соціальною цінністю». Вважаємо, що у цій статті Конституції задекларована Національна ідея нашої країни. Тобто громадське здоров'я визнане в Основному Законі як пріоритетна, соціально-економічна, політична, філософська, гуманітарна та культурно-етична категорія і усі галузі функціонування країни зобов'язані проводити свою управлінську і господарську діяльність і оцінювати її наслідки через призму впливу на життя і здоров'я людини [1].

В Україні створення системи громадського здоров'я триває з 2015 року. Процес започатковано розпорядженням Кабінету Міністрів України від 2.09.2015 р. № 909-р «Питання Міністерства охорони здоров'я» та Наказом МОЗ України від 18.09.2015 р.

№ 604 «Про утворення державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» [2-3].

Розпорядження КМУ № 1432-р від 16 грудня 2015 р. «Про схвалення Концепції розвитку громадського здоров'я в Україні», розпорядження КМУ № 1018-р від 23 листопада 2016 року «Про затвердження плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку громадського здоров'я в Україні», розпорядження КМУ № 1663-р від 16.12.2020 року «Концепція розвитку системи громадського здоров'я в Україні», розпорядження КМУ № 1663-р від 15 грудня 2021 року «Про затвердження плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи громадського здоров'я в Україні», стратегія Сталого розвитку та стратегія «Здоров'я у всіх політиках» відображають етапи та окреслюють рамки розвитку системи громадського здоров'я в Україні [4-10].

Вважаємо, що визначною, історичною подією для розвитку вітчизняної системи громадського здоров'я стало прийняття Верховною Радою України 06.09.2022 року та введення в дію з 01.10.2023 року Закону України «Про систему громадського здоров'я». Цей документ розроблений з метою врегулювання механізмів створення ефективно діючої системи громадського здоров'я в Україні, що сприятиме покращенню демографічної ситуації, зміцненню здоров'я населення, запобіганню хворобам та збільшенню тривалості прийдешнього життя [10].

Таким чином, ініціатива створення національної системи громадського здоров'я в Україні з 2015 року може розглядатися як відповідь держави на структурні обмеження медико-орієнтованої моделі, зокрема в контексті онкологічних захворювань, тягар яких не зменшувався попри зростання фінансування спеціалізованої допомоги.

Сучасні підходи Міжнародного агентства з дослідження раку (IARC) ґрунтуються на ідентифікації канцерогенних чинників навколишнього середовища та способу життя, зосереджуючи увагу не на лікуванні, а на профілактиці та регуляції ризиків. Основними об'єктами впливу є тютюн, алкоголь, харчування, забруднення довкілля та умови праці. Це свідчить про те, що першопричини онкологічних захворювань лежать поза межами клінічної медицини [15].

Методологічною основою сучасного розуміння ролі громадського здоров'я є концепція «медичного поля» М. Лалонда, відповідно до якої система медичної допомоги має найменший вплив на рівень захворюваності порівняно зі способом життя та довкіллям. Подальший розвиток цих ідей знайшов відображення у теорії соціальних детермінант здоров'я М. Мармота, яка розглядає онкологію як

наслідок соціальної нерівності, хронічного стресу, умов праці, рівня освіти та бідності [16].

Згідно з ключовою ідеєю Міжнародного агентства з дослідження раку (IARC), його діяльність полягає в ідентифікації канцерогенних чинників середовища і способу життя та спрямована не на лікування, а на профілактику та регуляцію ризиків. Фокус: тютюн, алкоголь, харчування, забруднення, умови праці.

Академічний висновок IARC фактично демонструє, що основні причини онкопатологій перебувають поза межами клінічної медицини [13].

Підходи IARC свідчать, що формування онкологічної захворюваності зумовлене переважно впливом модифікованих чинників ризику навколишнього середовища та способу життя, що перебувають у сфері відповідальності громадського здоров'я.

Методологічна основа – Lalonde Report (1974). Ключова ідея Лалонда – Концепція галузі охорони здоров'я: спосіб життя, довкілля, біологія, система громадського здоров'я. Частка системи медичної допомоги – найменша [16].

Хоча Лалонд не писав про рак напряму, але саме його модель заклала ідею, що лікування  $\neq$  здоров'я.

З позицій концепції Лалонда система медичної допомоги має обмежений вплив на рівень захворюваності, тоді як вирішальну роль відіграють поведінкові та середовищні чинники, що повністю узгоджується з сучасним розумінням профілактики онкологічних захворювань [16].

Ключова ідея Мармота (Michael Marmot) – онкологія це не медицина, а політика та соціальні детермінанти: соціальна сфера і середовище, соціальна нерівність, хронічний стрес, умови праці, освіта, бідність [17].

Дослідження М. Мармота переконливо доводять, що соціальні детермінанти здоров'я мають визначальний вплив на рівень захворюваності та смертності від онкологічних хвороб, тоді як медична допомога не здатна компенсувати несприятливі соціальні умови [17].

Таким чином, аналіз підходів BOOЗ, IARC, концепції Лалонда та теорії соціальних детермінант здоров'я М. Мармота свідчить, що зменшення онкологічного тягаря зумовлюється передусім ефективністю системи громадського здоров'я, спрямованої на вплив на поведінкові, соціальні та екологічні чинники ризику. У цьому контексті онкологічна служба відіграє важливу, проте обмежену роль, зосереджену переважно на лікуванні, зниженні смертності та покращенні якості життя пацієнтів, не впливаючи безпосередньо на первинні причини формування онкологічної захворюваності [15-17].

## ДИСКУСІЯ

Аналізуючи отримані в процесі дослідження дані, пропонуємо логічну модель системи громадського здоров'я з акцентом на зменшення онкологічного тягаря:

1. Методологічна основа моделі ґрунтується на: концепції соціальних детермінант здоров'я (BOOЗ, Бабак); теорії салтогенезу (Антоновський); Концепція медичного поля (Лалонд); принципах популяційної профілактики та підході життєвого курсу, що розглядає здоров'я як результат сукупного впливу біологічних, соціальних, поведінкових і середовищних чинників протягом усього життя людини – від внутрішньоутробного періоду до похилого віку [15-18].

Модель розглядає онкологічні захворювання не як виключно медичну проблему, а як результат тривалого впливу системи детермінант здоров'я, на які може і повинна впливати система громадського здоров'я.

2. Структурна логіка моделі (рівні впливу).

Рівень I. Фундаментальні детермінанти (макрорівень). Ключові компоненти: соціально-економічна політика; умови життя і праці; екологічна безпека; освітній рівень населення; соціальна справедливість і зменшення нерівностей.

Онкологічне значення: саме на цьому рівні формуються «причини причин» (Marmot), які визначають: експозицію до канцерогенів; рівень хронічного стресу; можливість здорового вибору.

Функція громадського здоров'я: міжсекторальна політика «Здоров'я у всіх політиках».

Рівень II. Середовищні та соціальні умови.

Компоненти: якість повітря, води, ґрунтів; умови праці (професійні канцерогени); міське планування; доступ до здорового харчування; безпечне житлове середовище.

Онкологічне значення: цей рівень визначає сукупну дозу канцерогенного навантаження населення.

Функція громадського здоров'я: регулювання, моніторинг, оцінка ризиків, профілактичне законодавство.

Рівень III. Поведінкові та психосоціальні детермінанти.

Компоненти: тютюнокуріння; вживання алкоголю; харчова поведінка; фізична активність; стрес, копінг, внутрішня когерентність; соціальна підтримка.

Онкологічне значення: за оцінками WHO та IARC, до 40-50 % онкологічних випадків пов'язані з модифікованою поведінкою.

Функція громадського здоров'я: формування середовищ, що підтримують здоровий вибір (supportive environments), а не лише інформування.

Рівень IV. Індивідуальні ресурси здоров'я (салютогенний рівень).

Компоненти: внутрішня когерентність; саморегуляція; резиліентність; екзистенційна наповненість; відповідальність за власне здоров'я.

Онкологічне значення: цей рівень визначає здатність протистояти стресу; ефективність імунної відповіді; довготривалу адаптацію до ризиків.

Функція громадського здоров'я: посилення ресурсів здоров'я, а не лише зменшення ризиків.

Рівень V. Система охорони здоров'я (медичний рівень).

Компоненти: скринінг; раннє виявлення; лікування; паліативна допомога.

Онкологічне значення: цей рівень не зменшує захворюваність, але: знижує смертність пацієнтів; покращує якість життя пацієнтів.

Роль у моделі: підтримувальна, а не визначальна.

3. Ключовий принцип моделі. Зменшення онкологічного тягаря є наслідком узгодженої дії всієї системи громадського здоров'я, тоді як розвиток онкологічної служби визначає переважно результати лікування, а не рівень захворюваності.

4. Логічний ланцюг моделі (коротко). Політика → Середовище → Поведінка → Психосоціальні ресурси → Біологічні механізми → Онкологічний ризик

5. Практичне значення моделі:

– дозволяє структурувати національну систему громадського здоров'я;

– обґрунтовує пріоритет первинної профілактики;

– пояснює, чому інвестиції лише в онкологічну службу не зменшують тягар раку;

– узгоджується з сучасними підходами WHO, IARC та ЄС.

## ВИСНОВКИ

1. Ефективна система громадського здоров'я є ключовим інструментом профілактики та зменшення тягаря онкологічних захворювань.

2. Зменшення онкологічного тягаря можливе лише за умови комплексного та міжсекторального впливу на соціальні, середовищні, поведінкові та психосоціальні детермінанти здоров'я.

3. Розвиток онкологічної служби, хоча й залишається необхідним, має обмежений вплив на первинні причини формування онкологічної захворюваності.

### *Перспективи подальших досліджень.*

Перспективними напрямками подальших досліджень є адаптація запропонованої моделі до національних умов, розроблення індикаторів ефективності міжсекторальної політики громадського здоров'я, оцінка впливу детермінант здоров'я на онкологічну захворюваність та зменшення онкологічного тягаря.

## ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Дослідження, підготовка та публікація статті здійснювалися за власні кошти авторів. Автори статті повідомляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки представленого матеріалу.

## ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дослідження виконано з дотриманням міжнародних та національних етичних норм, включаючи принципи Гельсінської декларації і схвалено комісією з питань біоетики та етики наукових досліджень.

## ВНЕСОК АВТОРІВ

Дейкун М. П.<sup>A, D, E, F</sup>

Зуб В. О.<sup>B, C, E, F</sup>

Зуб О. В.<sup>B, E</sup>

## REFERENCES

1. Constitution of Ukraine: Law of Ukraine of June 28, 1996 No. 254k/96-VR. (1996). Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine, 30, 141. Electronic resource. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254k/96-вр#Text>
2. Ministry of Health of Ukraine; Cabinet of Ministers of Ukraine. (2015, September 2). Issues of the Ministry of Health of Ukraine (Order No. 909-r).
3. Ministry of Health of Ukraine. (2015, September 18). On the establishment of the State Institution 'Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine' (Order No. 604). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0977-15#Text>
4. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2015, December 16). On approval of the concept for the development of public health in Ukraine (Order No. 1432-r). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1432-2015-p#Text>
5. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2016, November 23). On approval of the action plan for the implementation of the concept for the development of public health in

- Ukraine (Order No. 1018-r). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1018-2016-p#Text>
6. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2020, December 16). On approval of the concept for the development of the public health system in Ukraine (Order No. 1663-r). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1663-2020-p#Text>
  7. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2021, December 15). On approval of the action plan for the implementation of the concept for the development of the public health system in Ukraine (Order No. 1663-r). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1663-2021-p#Text>
  8. Sustainable development strategy of Ukraine. (n.d.). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/722/2019#Text>
  9. «Health in All Policies» Strategy in Ukraine. (n.d.). Official publication. (If available online, provide URL to Government/public health strategy portal.)
  10. On the public health system: Law of Ukraine No. 2573-IX. (2022, September 6). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20#Text>
  11. Deikun, M. (2024). Legislative support for the organization and functioning of the public health system. Bulletin of the T. H. Shevchenko National University 'Chernihiv Collegium', 25(181), 210-218.
  12. Deikun, M. (2025). Approaches to the formation of the national public health system through the 'Health in All Policies' strategy. Bulletin of the T. H. Shevchenko National University 'Chernihiv Collegium', 31(187), 356-363.
  13. Cancer in Ukraine. (2015). Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine (No. 16-17). National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine.
  14. International Agency for Research on Cancer. (2014). World cancer report 2014. <https://publications.iarc.who.int/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
  15. World Health Organization. (n.d.). Cancer prevention and control. <https://www.who.int/health-topics/cancer>
  16. Lalonde, M. (1974). A new perspective on the health of Canadians. Government of Canada.
  17. Marmot, M. (2015). The health gap: The challenge of an unequal world. Bloomsbury Publishing.
  18. Antonovsky, A. (1979). Health, stress and coping. Jossey-Bass.

## **Abstract**

### **ORGANIZATION OF THE NATIONAL PUBLIC HEALTH SYSTEM IN THE CONTEXT OF CANCER PREVENTION AND BURDEN REDUCTION**

**Mykola P. Deikun<sup>1</sup>, Valerii O. Zub<sup>2</sup>, Olexandr V. Zub<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>National University "Chernihiv Collegium" named after T. H. Shevchenko, Chernihiv, Ukraine

<sup>2</sup>National University "Chernihiv Polytechnic", Chernihiv, Ukraine

<sup>3</sup>Communal Non-Profit Enterprise "Chernihiv Medical Center of Modern Oncology of Chernihiv Region Council", Chernihiv, Ukraine

**Introduction.** Cancer remains one of the leading causes of premature mortality and loss of quality of life worldwide and in Ukraine. Traditionally, the fight against cancer has been primarily associated with the development of oncology services, as well as the improvement of diagnostic and treatment methods. Contemporary scientific evidence convincingly indicates that the decisive contribution to the cancer burden is determined not by clinical medicine, but by the system of health determinants formed within social, behavioral, and environmental contexts. According to the World Health Organization (WHO), 30-50% of cancer cases can be prevented by addressing modifiable risk factors at the population level. This necessitates a rethinking of the role of the national public health system as the main mechanism for managing oncological risks and reducing the cancer burden.

**Aim.** To substantiate the organizational, institutional, intersectoral, and cause-and-effect characteristics of the national public health system capable of ensuring cancer prevention and reducing the cancer burden.

**Materials and methods.** The study employed methods of system analysis, comparative analysis, generalization, and conceptual modeling. The methodological basis includes Ukrainian legislation, WHO documents, IARC materials, M. Lalonde's «health field» concept, M. Marmot's theory of social determinants of health, A. Antonovsky's salutogenic approach, and the life-course approach.

**Results.** The study substantiated a multi-level logical model of the national public health system, in which cancer burden reduction is viewed as the result of coordinated influence on fundamental, environmental, behavioral, and psychosocial health determinants, rather than solely the outcome of the development of oncology services. The theoretical understanding of cancer as a socially determined phenomenon has been expanded, deepening the concept of public health as an intersectoral mechanism for managing population health.

**Conclusions.** Scientific research substantiates the role of the national public health system as a key instrument for cancer prevention and burden reduction. It has been demonstrated that the majority of cancer incidence is shaped by social, behavioral, and environmental health determinants, which lie beyond the direct activity of oncology services. A multi-level logical model of the public health system has been proposed, emphasizing primary cancer prevention. It is argued that effective reduction of the cancer burden is possible only through intersectoral management of health determinants, whereas oncology services primarily perform compensatory and clinical functions.

**Keywords:** public health, cancer, cancer prevention, health determinants, social inequality, health system, IARC, WHO

**Received:** 28.11.2025

**Accepted:** 4.02.2026

УДК 616.31-089.444  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.03>

## АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ ПЕРЕШКОД В РОЗВИТКУ ПАЛІАТИВНО-ХОСПІСНОЇ ДОПОМОГИ НА ДУМКУ МЕДИЧНОЇ СПІЛЬНОТИ УКРАЇНИ

Юлія Б. Сокол, Тетяна П. Юрочко

Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ, Україна

### Резюме

**Вступ.** Враховуючи темпи старіння населення, збільшення частки неінфекційних захворювань в структурі смертності, різноманітність «комбінацій» коморбідних станів жителі тої чи іншої країни потребують належно організованого менеджменту паліативно-хоспісної допомоги. Основу системи менеджменту паліативної допомоги складають три ключових елементи – інфраструктура, кадри, які її надають (медичні, соціальні, духовні та інші працівники) та пацієнти, які її потребують. Відповідно, щоб зрозуміти сильні та слабкі сторони даної системи потрібно вивчити та проаналізувати думку кожної зі сторін.

**Мета.** Визначити перешкоди у розвитку управлінсько-організаційних підходів до паліативно-хоспісної допомоги в Україні на думку медичної спільноти.

**Матеріали та методи.** Дослідження одномоментне (поперечне), у дослідженні використано методи системного підходу та аналізу, а також якісницька методологія – напівструктуровані інтерв'ю, які було проведено з 42 учасниками з 18 областей України.

**Результати.** Ми отримали наступні результати: основною перешкодою на шляху розвитку менеджменту паліативно-хоспісної допомоги представники Західного регіону України у кількості 15 осіб виокремили труднощі в інтеграції паліативної допомоги в загальну систему охорони здоров'я (відсутність чітких стандартів та нормативних документів) (33,3 %, n = 5); представники Північного регіону України, у кількості 8 осіб, представники Південного регіону, у кількості 9 осіб, представники Східного регіону України, у кількості 3 осіб та представники Центрального регіону, у кількості 7 осіб виокремили недостатнє фінансування сфери паліативної допомоги 37,5 % (n = 3), 44,4 % (n = 4), 66,6 % (n = 2) та 57,1 % (n = 4) відповідно.

**Висновки.** Основними перешкодами у вдосконаленні та розвитку менеджменту паліативно-хоспісної допомоги в Україні виокремлено недостатню обізнаність суспільства – медичної спільноти та населення загалом, щодо особливостей надання паліативної допомоги, її доцільності та механізмів забезпечення, особливості соціокультурного сприйняття «паліативу» та «смерті», недостатнє фінансування системи паліативної допомоги, дефіцит спеціалістів та труднощі в інтеграції паліативної допомоги в загальну систему охорони здоров'я.

**Ключові слова:** паліативна допомога, паліативний пацієнт, менеджмент паліативно-хоспісної допомоги, хоспіс

### ВСТУП

З кожним роком паліативно-хоспісна допомога (ПХД) набуває все більшої актуальності, необхідності в її розумінні та своєчасності комплексного використання. Світові системи охорони здоров'я не мають єдиного бачення в розбудові даного сегменту медико-соціальної допомоги. Деякі країни світу (як наприклад Польща) йдуть шляхом комбінованого

підходу, коли ПХД надають як в державній системі охорони здоров'я (СОЗ), так і в приватних закладах. Інші країни (наприклад, Великобританія) виокремлюють дану систему допомоги із загальної СОЗ, впроваджуючи її за принципом державно-приватного партнерства та меценатства.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у розроблених нормативних документах неодноразово

акцентує увагу на важливості паліативної допомоги (ПД) [1]. ПД передбачає індивідуальний підхід до кожного пацієнта, врахування його фізичних, духовних, психосоціальних та інших потреб, які можуть змінюватися під впливом серйозного, життєвоzagрозливого захворювання та можуть потребувати використання комплексного міждисциплінарного підходу [2]. Причини смертності різняться залежно від віку пацієнтів, їх загального стану здоров'я, наявності та кількості супутніх захворювань, рівня надання медичної допомоги. Проте якщо ми говоримо про паліативних пацієнтів (ПП), то переважно це пацієнти з неінфекційними

захворюваннями (НІЗ) в їх термінальній стадії, які потребують не лише адекватної медичної допомоги, а й стороннього догляду. Опитування пересічних людей щодо місця, де б вони хотіли померти, показують, що практично всі з опитуваних говорять про власний дім. Однак статистичні дані свідчать, що кількість смертей вдома значно менша, ніж у лікувальних або спеціалізованих закладах. Дані досліджень, проведених у Великобританії та Австралії, вказують на те, що близько 56 % людей помирають у лікарнях, у будинках престарілих та у хоспісах помирає до 13 % людей, а вдома – 18 % (рис. 1) [3, 4].



Рисунок 1. Співвідношення смертності залежно від місця її настання.

Відповідно, організація стаціонарної допомоги ПП є надзвичайно важливою проблематикою не лише для СОЗ, а й для країни в цілому. Якщо говорити про Україну, то для нашої країни проблема організації закладів ПХД набуває особливо гострої актуальності, яка обумовлена суттєвими демографічними змінами, зростанням кількості хворих з хронічними НІЗ та людей з серйозними травмами (отриманих на війні). Наразі, якщо ми говоримо про організацію ПХД, то лише наявність закладів ПХД не вирішує проблему з доступністю ПД, якщо не буде забезпечено наступні дві складові: підготовленість кадрів та обізнаність пацієнтів. Саме тому в нашій роботі ми поставили мету розглянути проблему організації ПД з точки зору кадрів. ПД забезпечується міжсекторальною командою професіоналів, яка включає лікарів з паліативної допомоги, медсестер, фармацевтів, реабілітологів, соціальних працівників, капеланів, психологів та інших фахівців, залежно від моделі

надання ПД, яка відрізняється в різних країнах. Команда, яка надає ПД, має дуже велике значення в забезпеченні якісного результату, тому важливо розуміти сприйняття паліативної допомоги медичними працівниками та визначити існуючі, на їх думку, перешкоди в її наданні.

Аналіз міжнародного досвіду вказує, що кожна країна має як схожі, так і власні проблеми в даній царині надання ПД. Зокрема, в країнах Європи (Німеччина) серед основних перешкод в ефективному наданні ПД фахівці називають недостатню взаємодію між медичними працівниками, низьку обізнаність фахівців та населення про особливості надання ПД, визначення «правильного» часу для звернення за ПД та недостатні організаційні умови для інтеграції ПД в систему охорони здоров'я [5].

В той же час, на думку медичної спільноти Бельгії, основними перешкодами є: проблеми ефективної

комунікації між медичною спільнотою та пацієнтами, їх родинами щодо особливостей надання ПД; неправильне розуміння соціумом поняття «паліативна допомога»; обмеженість у можливостях забезпечення ПД [6].

Загальні дані досліджень демонструють сприйнятливність та розуміння ПД медичною спільнотою Сполучених Штатів Америки: лікарями, медсестрами. Останні визнають, що ПД важлива для суспільства на рівні з іншими видами допомоги, а залученість пацієнтів та їх родин до процесу прийняття рішень є визначальним в успішній результативності ПД. Також, важливим є комплексне навчання фахівців із забезпечення якісної паліативної допомоги населенню [7].

Водночас у Латинській Америці є проблеми з поширенням інформації про ПД серед населення та медичної спільноти. Окремі лікарі говорять про недостатню впевненість у підходах до лікування фізичних симптомів та забезпечення емоційних та духовних потреб пацієнтів та їх родин [8]. Однак в Латинській Америці визнано ранню інтеграцію ПД як етичний обов'язок лікарів, незалежно від наявних ресурсів.

Медичні фахівці з надання ПД Бразилії, які працюють у відділеннях інтенсивної терапії для дорослих, звертають увагу на те, що сім'ї ПП недостатньо інтегровані в догляд за своїми рідними та переважно обмежуються лише зосередженням виключно на фізичних потребах ПП [9]. Також існує проблема із трактуванням доцільності надання лікувальної чи паліативної допомоги, яка із видів допомоги підходить пацієнту найкраще в даний момент перебігу захворювання [10]. Медичні працівники Бразилії відмічають, що в них наявні труднощі з належною підготовкою та обізнаністю в сфері ПД, спостерігається невідповідність лікарів та медсестер на догоспітальному етапі ведення ПП. Саме ці перешкоди пов'язують із соціокультурним сприйняттям, відповідно до якого смерть визначена як табу, через яке у населення зберігаються стереотипність в розумінні смерті та ПД [10].

Дослідження показують, що для країн Азії ПД прирівнюється до догляду наприкінці життя ПП, за умови відсутності альтернативних рішень активного лікування [11]. Більшість представників медичної спільноти вважають, що ПД є не менш важливою, ніж інші види медичної допомоги. Натомість, населення вважає, що направлення пацієнта в заклад для отримання ПД рівнозначне «залишити пацієнта наодинці» та позбавити його всіх надій, повідомити йому, що подальше лікування більше неможливе [12]. Медична спільнота Сінгапуру виокремлює недостатнє розуміння доцільності отримання ПД пацієнтами, її надання медиками та труднощі в комунікації серед представників медицини та пацієнтів як основні перешкоди у розвитку ПД загалом.

Дослідження, проведені в Австралії, демонструють неоднозначність розуміння медичними працівниками ПД, варіантів її застосування, що часто спричиняє суперечливість та заплутаність в їх думках та міжособистісній взаємодії. Дані засвідчують існуючі особисті бар'єри медичних працівників у розумінні та сприйнятті смерті, що посилюють їх страхи та тривожність та негативно впливають на догляд за пацієнтами [13, 14]. В дослідженнях також підкреслено наявність існуючої концептуальної плутанини та побоювань перед використанням терміну «паліатив», що пояснюють існуванням поняття «паліативної мітки» та її негативних наслідків для населення. На протигагу цьому, більш прийнятними є вживання термінів «підтримуюча допомога» та «хоспісна допомога».

Аналіз досліджень думки лікарів, медсестер, психологів та соціальних працівників країн Південної Африки показує, що серед існуючих проблем в розвитку ПД даного регіону спостерігаються відсутність спеціалізованого навчання для фахівців паліативної допомоги, недостатня обізнаність громадськості щодо всіх переваг ПД та показань до її отримання [15]. Окремі дослідження, проведені у Нігерії, демонструють існуючі проблеми з доступом до ефективного знеболення, а також з програмами щодо догляду за пацієнтами з онкологічними захворюваннями, з урахуванням супутніх патологічних станів та їх духовних потреб [16].

## МЕТА

Щодо України, то дослідження вивчення думки фахівців, які надають ПХД, практично відсутні. Саме тому в нашому дослідженні ми поставили мету визначити перешкоди у розвитку управлінсько-організаційних підходів до паліативно-хоспісної допомоги в Україні на думку медичної спільноти.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження одномоментне (поперечне), у дослідженні використано методи системного підходу та аналізу, а також якісницьку методологію – напівструктуровані інтерв'ю, які було проведено з 42 учасниками з 18 областей України, а саме: представниками обласного Департаменту охорони здоров'я (10 респондентів), представниками обласного лікувального закладу (17 респондентів) та представниками первинної медичної допомоги (15 респондентів).

## РЕЗУЛЬТАТИ

Під час дослідження перешкод у розвитку ПД України в умовах сьогодення всіх учасників дослідження було розділено за регіонами. Західний регіон України представили Львівська, Рівненська,

Волинська, Хмельницька, Закарпатська та Вінницька області. Східний регіон – Донецька область. Північний регіон представили Житомирська, Чернігівська, Сумська та Київська області. Відповідно, Південний регіон представили Херсонська, Миколаївська, Запорізька та Одеська області, Центральний – Черкаська, Полтавська та Дніпропетровська області. З кожної області були представники обласного Департаменту охорони здоров'я (10 респондентів), обласного лікувального закладу (17 респондентів) та первинної медичної допомоги (15 респондентів).

Респонденти Західного регіону України, у кількості 15 осіб, серед перешкод у розвитку менеджменту паліативно-хоспісної допомоги в Україні назвали: труднощі в інтеграції паліативної допомоги в загальну систему охорони здоров'я (відсутність чітких стандартів та нормативних документів) (33,3 %, n = 5), недостатнє фінансування сфери паліативної допомоги (26,6 %, n = 4), дефіцит спеціалістів та їх недостатню обізнаність щодо особливостей надання ПД (20 %, n = 3).

Респонденти Північного регіону України, у кількості 8 осіб, до перешкод розвитку управлінсько-організаційних механізмів паліативно-хоспісної допомоги в Україні віднесли: недостатнє фінансування сфери паліативної допомоги (37,5 %, n = 3), дефіцит спеціалістів та їх недостатню обізнаність щодо особливостей надання ПД (25 %, n = 2), труднощі в інтеграції паліативної допомоги в загальну систему охорони здоров'я (відсутність чітких стандартів та нормативних документів) (25 %, n = 2), низьку мотивацію медичних працівників, в тому числі керівників ЗОЗ, працювати з паліативними пацієнтами (25 %, n = 2).

Представники Південного регіону, у кількості 9 осіб, серед перешкод у розвитку менеджменту паліативно-хоспісної допомоги в Україні виокремили: недостатнє фінансування сфери паліативної допомоги (44,4 %, n = 4), дефіцит спеціалістів та їх низьку обізнаність щодо особливостей надання ПД (44,4 %, n = 4), недостатнє матеріально-технічне забезпечення (33,3 %, n = 3), проблеми з розумінням та підтримкою розвитку системи ПД з боку регіональних органів виконавчої влади (22,2 %, n = 2).

Респонденти Східного регіону України, у кількості 3 осіб, серед перешкод у забезпеченні паліативно-хоспісної допомоги в Україні назвали: недостатнє фінансування сфери паліативної допомоги (66,6 %, n = 2), маршрути паліативних пацієнтів та їх віддаленість від закладів надання ПД (66,6 %, n = 2).

Представники Центрального регіону, у кількості 7 осіб, серед перешкод у розвитку паліативно-хоспісної допомоги в Україні виокремили: недостатнє фінансування сфери паліативної допомоги (57,1 %, n = 4), дефіцит спеціалістів та їх низьку обізнаність щодо

особливостей надання ПД (28,5 %, n = 2), проблема доступу до ефективних знеболюючих (28,5 %, n = 2).

Четверо осіб (9,52 %), з числа представників Північного, Східного та Південного регіонів України, зазначили, що перешкодою у розвитку ПД є вплив викликів війни.

Троє респондентів (7,14 %), з числа представників Західного та Центрального регіону України, зазначили, що перешкоди для покращення менеджменту ПД в Україні на даний момент відсутні.

Недостатню поінформованість населення щодо особливостей надання та розуміння поняття «паліативна допомога» загалом як перешкоду у її розвитку виокремило 54,7 % (n = 23) респондентів; особливості соціокультурного сприйняття українцями ПД як перешкоду вказало 19 % (n = 8).

## ДИСКУСІЯ

Отже, в результаті проведеного дослідження було виокремлено наступні перешкоди розвитку ПХД в Україні, а саме: труднощі в інтеграції паліативної допомоги в загальну систему охорони здоров'я, недостатнє фінансування сфери паліативної допомоги, дефіцит спеціалістів та їх недостатню обізнаність щодо особливостей надання ПД, низьку мотивацію медичних працівників, в тому числі керівників ЗОЗ, працювати з паліативними пацієнтами, недостатнє матеріально-технічне забезпечення, проблеми з розумінням та підтримкою розвитку системи ПД з боку регіональних органів виконавчої влади, маршрути паліативних пацієнтів та їх віддаленість від закладів надання ПД та проблема доступу до ефективних знеболюючих, а також виокремлено основні з них (рис. 2).

Аналіз літературних джерел продемонстрував, що існує схожість перешкод в розвитку ПХД по всьому світу. Так як і Україна, з недостатньою обізнаністю щодо особливостей надання ПХД, її «цільової аудиторії» та механізмів покращення надання паліативних послуг зіштовхнулася Німеччина, яка розділяє спільно з нами і проблему імплементації ПХД в усі сфери життєдіяльності країни, а також соціокультурну складову [5]. Дослідження проведені в Бразилії також демонструють один із наслідків неповноцінного розуміння всього комплексу послуг, який закладено в паліативно-хоспісну допомогу, а саме зосередженість родичів паліативних пацієнтів, а також самих пацієнтів лише на фізичній складовій – фізичних стражданнях [9], тим самим зміщується акцент з основної мети ПХД – покращення якості життя, як самих паліативних пацієнтів, так їх сім'ї, родичів та друзів. В той час ми спостерігаємо як медична спільнота Латинської Америки вважає інтеграцію ПХД в життєдіяльність країни своїм безпосереднім обов'язком [8].



Рисунок 2. Основні перешкоди в покращенні менеджменту ПХД в Україні на думку медичної спільноти.

Відповідно, однією з причин, які ускладнюють питання інтеграції ПХД, є соціокультурна складова. Власне, особливості соціокультурного сприйняття «паліативу» та «смерті» виокремлюють в Бельгії як одну із ключових ланок каскаду причин на шляху до розвитку ПХД країни [6]. Підхід жителів Азії щодо доцільності направлення паліативного пацієнта до спеціалізованого закладу, сприйняття його рівнозначним «залишенню наодинці» та позбавлення його всіх надій на одужання також можна вважати проявом непоінформованості людей щодо доцільності надання паліативно-хоспісної допомоги [12]; проведене нами дослідження демонструє тотожні висновки.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, наше дослідження показало, що низький рівень звернень за ПД в Україні, на думку експертів, обумовлений низькою поінформованістю населення щодо ПД, а основними перешкодами розвитку ПД є: неправильне трактування поняття «паліативна допомога» та її складових; проблеми комунікації, а саме донесення пацієнтам інформації про доцільність ПД та своєчасність її використання; труднощі в міждисциплінарній співпраці.

Результати проведених досліджень у Європі свідчать, що населення регіону за ПД звертається переважно лише при розумінні неминучої смерті, тобто при загостренні, прогресуванні хронічного захворювання або збільшенні кількості захворювань, які формують індивідуальну коморбідність (різні стани здоров'я/захворювання, які співіснують одночасно в одного пацієнта).

Результати нашого дослідження також показали, що окрім проблем належної підготовки кадрів та низької обізнаності населення щодо можливостей ПД, основними перешкодами у її розвитку є недостатнє фінансування системи паліативної допомоги, дефіцит спеціалістів та труднощі в інтеграції паліативної допомоги в загальну систему охорони здоров'я.

### *Перспективи подальших досліджень.*

Перспективи подальших досліджень включають вивчення поінформованості населення України щодо аспектів надання паліативної допомоги та вдосконалення управлінсько-організаційних механізмів надання паліативно-хоспісної допомоги в Україні.

## ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори гарантують відсутність фактичного або можливого конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи. Жоден з авторів не отримувал будь-яких винагород, які могли б вплинути на результати роботи. Дана робота виконувалась без грантової підтримки, в рамках виконання НДР «Управління людськими ресурсами в умовах системних змін в охороні здоров'я в Україні» № 0121U107806.

## ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дане дослідження було проведено відповідно до принципів, викладених у Гельсінкській декларації. Перед початком дослідження всі учасники отримали вичерпну інформацію про мету, методи, можливі ризики та переваги участі. Участь у дослідженні ґрунтувалася на принципі добровільної згоди.

Учасники мали право у будь-який момент відмовитися від участі без пояснення причин.

Відповідно до норм конфіденційності, усі дані були зібрані та оброблені з дотриманням чинного законодавства щодо захисту персональних даних, включаючи Загальний регламент захисту даних (GDPR), для забезпечення захисту особистої інформації. Уся інформація використовувалася

виключно в рамках цього дослідження та була узагальнена для подальшого аналізу результатів.

## ВНЕСОК АВТОРІВ

Сокол Ю. Б.<sup>A, B, C, D</sup>

Юрочко Т. П.<sup>A, C, E, F</sup>

## REFERENCES

- World Health Organization. (2020, August 5). Palliative care. [www.who.int](http://www.who.int)
- Kelley, A. S., & Morrison, R. S. (2015). Palliative care for the seriously ill. *New England Journal of Medicine*, 373(8), 747-755.
- Healthtalk.org. (2014). Living with dying: Where people want to die. University of Oxford. <http://www.healthtalk.org/peoples-experiences/dying-bereavement/living-dying/where-people-want-die>
- Australian Health Ministers. (2010). National Palliative Care Strategy 2010: Supporting Australians to live well at the end of life. Commonwealth of Australia.
- Ziehm, J., Farin, E., Schäfer, J., Woitha K, Becker G, Köberich S. (2016). Palliative care for patients with heart failure: Facilitators and barriers – a cross sectional survey of German health care professionals. *BMC Health Services Research*, 16, 361. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1609-x>
- Siouta N, Clement P, Aertgeerts B, Van Beek K, Menten J. (2018). Professionals' perceptions and current practices of integrated palliative care in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: A qualitative study in Belgium. *BMC Palliative Care*, 17(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0356-7>
- Kyc SJ, Bruno CJ, Shabanova V, Montgomery AM. (2020). Perceptions of neonatal palliative care: Similarities and differences between medical and nursing staff in a level IV neonatal intensive care unit. *Journal of Palliative Medicine*, 23(5), 662-669. <https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0523>
- McNeil MJ, Ehrlich BS, Wang H, et al. Physician Perceptions of Palliative Care for Children With Cancer in Latin America. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3): e221245. Published 2022 Mar 1. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1245>
- Gulini JEHMB, Nascimento ERPD, Moritz RD, Rosa LMD, Silveira NR, Vargas MAO. (2017). Intensive care unit team perception of palliative care: The discourse of the collective subject. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 51, e03221.
- Boaventura JR, Pessalacia JDR, Ribeiro AA, de Souza FB, da Silva Neto PK, Marinho MR. (2022). Palliative care in the pre-hospital service in Brazil: experiences of health professionals. *BMC Palliative Care*, 21(4). <https://doi.org/10.1186/s12904-021-00890-4>
- Ehrlich BS, Movsisyan N, Batmunkh T, Kumirova E, Borisevich MV, Kirgizov K, Graetz DE, McNeil MJ, Yakimkova T, Vinitsky A, Ferrara G, Li C, Lu Z, Kaye EC, Baker JN, Agulnik A; ADAPT Research Group. (2020). A multicountry assessment in Eurasia: Alignment of physician perspectives on palliative care integration in pediatric oncology with World Health Organization guidelines. *Cancer*, 126(16), 3777-3787. <https://doi.org/10.1002/cncr.33001>
- Tay J, Compton S, Phua G, Zhuang Q, Neo S, Lee G, Wijaya L, Chiam M, Woong N, Krishna L. (2021). Perceptions of healthcare professionals towards palliative care in internal medicine wards: A cross-sectional survey. *BMC Palliative Care*, 20(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12904-021-00787-2>
- Monterosso L, Ross-Adjie GM, Rogers IR, Shearer FM, Rogers JR. (2016). How well do we understand health care professionals' perceptions and needs in the provision of palliative care? A mixed methods study. *Journal of Palliative Medicine*, 19(7), 720-727. <https://doi.org/10.1089/jpm.2015.0421>
- Russ A, Mountain D, Rogers IR, Shearer F, Monterosso L, Ross-Adjie G, Rogers JR. (2015). Staff perceptions of palliative care in a public Australian, metropolitan emergency department. *Emergency Medicine Australasia*, 27(4), 287-294. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12428>
- Ngwenya, N., Ambler, J., & Archary, M. (2019). Qualitative situational analysis of palliative care for adolescents with cancer and HIV in South Africa: Healthcare worker perceptions. *BMJ Open*, 9(3), e023225.
- Doobay-Persaud A, Solchanyk D, Fleming O, Patel N, Drane D, Hauser J, Ogbenna A.. (2023). Palliative care challenges in Nigeria: A qualitative study of interprofessional perceptions. *Journal of Pain and Symptom Management*, 65(1), e1-e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2022.10.002>

**Abstract****ANALYSIS OF EXISTING BARRIERS TO THE DEVELOPMENT OF PALLIATIVE AND HOSPICE CARE FROM THE PERSPECTIVE OF THE MEDICAL COMMUNITY OF UKRAINE**

Yuliia B. Sokol, Tetiana P. Yurochko

National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv, Ukraine

**Introduction.** Given the pace of population aging, the increase in the share of non-communicable diseases in the mortality structure, and the variety of «combinations» of comorbid conditions, the population of a country needs properly organized management of palliative and hospice care. The basis of the palliative care management system consists of three key elements – infrastructure, personnel who provide it (medical, social, spiritual and other workers) and patients who need it. Accordingly, in order to understand the strengths and weaknesses of this system, it is necessary to study and analyze the opinions of each party.

**Aim.** To identify obstacles to the development of managerial and organizational approaches to palliative and hospice care in Ukraine according to the medical community.

**Materials and methods.** The study is single-stage (cross-sectional); methods of a systematic approach and analysis were used, as well as qualitative methodology – semi-structured interviews conducted with 42 participants from 18 regions of Ukraine.

**Results.** We obtained the following results: the main obstacle to the development of palliative and hospice care management was identified by representatives of the Western region of Ukraine, 15 people, as difficulties in integrating palliative care into the general healthcare system (lack of clear standards and regulatory documents) (33.3%, n = 5); representatives of the Northern region of Ukraine, 8 people, representatives of the Southern region, 9 people, representatives of the Eastern region of Ukraine, 3 people, and representatives of the Central region, 7 people, as insufficient funding for the palliative care sector, 37.5% (n = 3), 44.4% (n = 4), 66.6% (n = 2), and 57.1% (n = 4), respectively.

**Conclusions.** The main obstacles to the improvement and development of palliative and hospice care management in Ukraine are the lack of awareness among society – the medical community and the population in general – regarding the features of palliative care, its feasibility and mechanisms for ensuring it, the peculiarities of the socio-cultural perception of «palliative» and «death», insufficient funding of the palliative care system, a shortage of specialists, and difficulties in integrating palliative care into the general healthcare system.

**Keywords:** palliative care, palliative patient, palliative-hospice care management, hospice

Received: 11.12.2025

Accepted: 6.02.2026

## EFFECTIVENESS OF THRESHOLD-LEVEL VAGUS NERVE STIMULATION IN MODULATING PSYCHOEMOTIONAL STATES

Yaroslav Gachshenko<sup>1</sup>, Assel Zhadigerova<sup>5,6</sup>, Nickolai Vysokov<sup>1</sup>, Yelena Kuzembayeva<sup>6</sup>, João Miguel Alves Ferreira<sup>3</sup>, Boris I. Palamar<sup>2</sup>, Sergii V. Tukaiev<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>BrainPatch Ltd, Dublin, Ireland

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>University of Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>4</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

<sup>5</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>6</sup>Rehabilitation Center «Meirim», Almaty, Kazakhstan

### Abstract

**Introduction.** Vagus nerve stimulation (VNS), both invasive and non-invasive, has demonstrated significant effects on emotional states in various psychiatric and neurological disorders, with evidence supporting its role in improving mood, reducing anxiety, and enhancing overall quality of life. Despite demonstrated effectiveness, non-invasive vagus nerve stimulation has a set of shortcomings and unsolved technical problems.

**Aim.** We aimed to examine an individual threshold of vagus nerve stimulation for minimizing the negative impact of everyday job-related stress.

**Materials and methods.** A total of 14 volunteers,  $40 \pm 13.75$  years, were recruited for the study. We used a combination of pleasant meditative classical music and a slow bi-polar wave of non-invasive transcutaneous electrical stimulation of the auricular area (BrainPatch platform for non-invasive stimulation). The set of 7 neuromodulation sessions was performed during staff work hours. Psychological testing included State and Trait Anxiety (STAI), psychological stress level (PSM-25), severity of emotional burnout (MBI), depressive symptomatology (IDS), generalized anxiety (GAD-7), and experienced positive and negative emotions (PANAS).

**Results.** VNS leads to significant decreases in depression, generalized anxiety, and State Anxiety scores. Due to the large variability of the data and a generally fairly low level of burnout in the sample, the detected changes were not statistically significant. Our data indicate that the first signs of improvement in psychoemotional state (decrease in Negative Affect scores and the increase in Positive Affect) are observed after three sessions of threshold stimulation, with improvements maintained at follow-up for the final day.

**Conclusions.** The proposed approach to selecting an effective stimulation regimen proves its validity. An individual threshold has demonstrated significant therapeutic effects of taVNS on emotion regulation, depression, and anxiety. BrainPatch non-invasive stimulation technology demonstrates potential for reducing depression symptoms, anxiety, and improving mood, making it a promising intervention for individuals experiencing stress and burnout.

**Keywords:** vagus nerve stimulation, emotional burnout, depression, anxiety, emotions

### INTRODUCTION

Large proportions of populations in various countries report high levels of stress, anxiety, and depression, with rates reaching up to 26.4% for depression of US adults [1], 19.2% for depression, 16.5% for anxiety,

and 11.2% for stress in the elderly population globally [2]. Notably, stress prevalence in the United States is 75%, the United Kingdom 74%, and Brazil 70%, with substantial regional and demographic differences observed within countries [3, 4, 5]. A substantial proportion of individuals with depression remain untreated, with

significant variation across populations and countries. Treatment coverage for major depressive disorder (MDD) is low globally, with only 20-51% of individuals receiving treatment across 84 countries [6, 7]. In high-income countries, the rate of untreated major depressive disorder among diagnosed patients ranges from 21% to 32%, while in the UK, studies including undiagnosed individuals report rates as high as 62-77%. In Italy, 29% of MDD patients are untreated, and in Hungary, the rate is 55-60% [8]. Moreover, even for those who get treated, studies report that up to 30%-40% of patients with major depression do not respond to typical antidepressant medications and are considered treatment-resistant [9, 10].

Solving the problem of treatment-resistant mental disorders requires new approaches. Vagus nerve stimulation (VNS), including both invasive and non-invasive (transcutaneous auricular VNS, taVNS) approaches, has been increasingly used as a treatment for mental and mood disorders, particularly major depressive disorder and treatment-resistant depression, with some studies reporting increasing response rates over time [11, 12]. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS), when combined with medication, leads to significant reductions in anxiety scores in patients with generalized anxiety disorder (GAD) [13]. VNS can produce acute and sustained improvements in anxiety symptoms in treatment-resistant cases of obsessive-compulsive disorder (OCD), panic disorder, and post-traumatic stress disorder (PTSD) [14, 15]. Studies reported that taVNS significantly reduces anxiety scores and physiological markers (e.g., salivary cortisol) in the elderly, university students, and healthcare workers [16, 17].

The efficacy of VNS is highly dependent on the adjustment of stimulation parameters such as current intensity, frequency, and duration. Moderate intensity and frequency often yield optimal results, with both lower and higher intensities being less effective due to an inverted-U relationship between stimulation intensity and neuromodulatory activation. The temporal dynamics of pulse delivery (e.g., continuous vs. burst) also significantly affect outcomes, with continuous or precisely paired stimulation enhancing efficacy [12, 18, 19]. At a given frequency, taVNS has shown changes in brain connectivity relevant to depression, while threshold-level stimulation is associated with autonomic and affective improvements [20, 21, 22]. Further research is needed to identify the influence of stimulation parameters and find optimal and standardized treatment protocols while considering medical history for mental and stress-related disorders.

### AIM

In summary, the aforementioned evidence demonstrates

- a consistently high prevalence of stress, anxiety, and depression across countries and populations, with

rates further elevated by crises and among vulnerable groups,

- depending on the definitions and criteria used, the rate of treatment-resistant depression (TRD) in patients is converging around 20-40% of patients with depression,

- taVNS is a promising, non-invasive alternative with growing evidence for efficacy in major depressive disorder (MDD) and TRD,

- the efficacy of VNS is linked to stimulation parameters.

Considering all of the above, we aimed to explore the influence of the adjustment of stimulation parameters for optimizing therapeutic outcomes and minimizing side effects.

## MATERIALS AND METHODS

### *Sample*

A total of 14 participants, employees of the Rehabilitation Center «Meirim» (Almaty, Kazakhstan, <https://rcmeirim.kz/>) were recruited in the study (13 female and 1 man, mean age =  $40 \pm 13.75$  years); however, the final sample included 12 participants owing to the exclusion of data from 2 individuals due to incomplete psychological testing. All participants were active clinic staff who continued their regular work routine throughout the study. The sample represented a single experimental group (a within-subject design with repeated measures, without a control group).

Participants provided written informed consent before the study, following the Declaration of Helsinki, with explicit communication about the investigational nature of the study and adherence to institutional and state guidelines. The exclusion criteria were individuals with major psychiatric disorders requiring daily medication, manifestations of cognitive impairment, and those taking psychoactive medication, drugs, or alcohol.

### *Procedure*

The study was conducted according to a protocol involving 7 neuromodulation sessions delivered once per day, in the morning hours, for seven consecutive working days for 3 minutes and 20 seconds using the BrainPatch device. Psychological testing was carried out on the first («0») and last («7+1») days of the study. The experienced emotions (PANAS) were measured throughout, on each day of stimulation as well as the first and the last days of the study to track daily emotional dynamics.

### *Stimulation Procedure*

The BrainPatch® e-Meditation® device was used (Fig. 1, <https://www.brainpatch.ai/>). A mobile neuro-headset combines simultaneous acoustic (sound) and

current stimulation with electrodes placed behind the ears, all controlled via a mobile application. The stimulation zone included the mastoid area involving the auricular branch of the vagus nerve (ABVN) at the tympanomastoid fissure. Electrical stimulation parameters were individually adjusted for each participant within a safe range of 0.2-1.6 mA to just above their sensitivity level («Personalization» protocol

on BrainPatch® App for iOS). A series of waveforms with personalized maximum zero-to-peak amplitude and a wave frequency of 0.1-0.5 Hz were delivered over 3 minutes and 20 seconds as the intervention («e-Meditation» protocol). Participants were instructed to close their eyes, relax and the stimulation was accompanied by relaxing piano music delivered through the same headset.



Figure 1. BrainPatch™ device.

## PSYCHOLOGICAL TESTING

### *Symptoms of Burnout*

In order to diagnose occupational burnout, we used the 22-item Maslach Burnout Inventory (MBI). The MBI comprises three core components: emotional exhaustion, feelings of being emotionally overextended and depleted (EE, the 9-item scale), depersonalization, detachment or impersonal response toward work and others (DP, the 5-item scale), and reduced personal accomplishment, feelings of incompetence and lack of achievement at work (PA, the 8-item scale). Personal accomplishment and job-related outcomes are closely linked, with multiple factors such as achievement motivation, job attributes, feedback, social support, and professional identity playing significant roles. Emotional exhaustion is significantly associated with factors such as job demands, work-life conflict, lack of workplace support, and coping strategies. Higher scores in emotional exhaustion and depersonalization, and lower scores in personal accomplishment, indicate greater burnout.

### *Personality and mental health variables*

The Lemur-Tessier-Fillion Psychological Stress Measure (PSM-25) (adapted by N.E. Vodopyanova) was used to evaluate subjective stress and perceived tension on an 8-point Likert scale ranging from 25 to 200 points. PSM-25 measures 3 levels of stress: Low stress (<14), Moderate stress (14-26), and High stress (>27).

The 30-item Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) assesses the severity and dimensions of depressive

symptoms. IDS measures the severity of depression, ranging from none (0-13), mild (14-25), moderate (26-38), severe (39-48), to very severe (49-84).

The Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) is a seven-item self-report questionnaire assessing anxiety symptoms over the past two weeks. GAD-7 measures 5 levels of anxiety ranging from minimal (0-4), mild (5-9), moderate (10-14), to severe anxiety (15-21) as a persistent and pervasive disorder characterized by unfocused worry and anxiety across various settings without connection with recent stressful events.

The State-Trait Anxiety Inventory (STAI, adapted by Yu. Hanin) assesses the level of anxiety on the basis of the 4-point Likert self-assessment scale (high, medium, low anxiety). The STAI consists of two subscales: State Anxiety (reflecting temporary, situational anxiety) and Trait Anxiety (reflecting a stable predisposition to anxiety). These theoretically independent subscales include items covering behavioral, cognitive, emotional, and physiological aspects. Scores for State and Trait Anxiety range from 20 to 80 each, with higher scores indicating higher levels of Anxiety: Low Anxiety (20-37), Moderate Anxiety (38-44), and High Anxiety (45-80).

The 20-item Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) was used to measure two primary dimensions of affect: positive and negative, experienced emotions during a specified timespan. The PANAS consists of 20 items, with 10 items each for Positive Affect (PA) and Negative Affect (NA). Respondents rate each item on a 5-point Likert scale

(from 1 = very slightly or not at all to 5 = extremely), with total scores for each subscale ranging from 10 to 50.

All questionnaires were standardized and validated. Written instructions were provided before testing, and completion time was not limited (approximately 10-15 minutes per form).

### Statistical data analysis

The processing of the statistical data was performed using IBM SPSS Statistics for Windows (version 15.0). Comparisons of paired samples from the same population were performed using the nonparametric Wilcoxon signed-rank test. We used the significance level ( $p < 0.05$ ) to determine whether a result is statistically significant.

## RESULTS

### Side effects and sensations

Stimulation parameters for non-invasive VNS were set at just above the individual's perceptual threshold – the threshold of sensation, based on participant ratings of subjective perception. This approach aims to maximize comfort and minimize discomfort during stimulation. The reported sensations of light-headedness and slight dizziness due to the vestibular component of the stimulation are generally perceived as pleasant and are not reported as adverse side effects. The taVNS is generally rated as safe and well-tolerated; no serious adverse events were reported in this study, nor in the literature to the best of our knowledge.

### Psychoemotional State

#### Burnout and Stress symptoms

The distinctive features of this study were its targeted sample (or rather, its approach to selecting study participants) and its location. Participants were healthcare facility staff with experience in emotionally charged personal interactions with patients. The results of pre-modulation psychological testing served as the basis for

further analysis of Vagus Nerve Stimulation (VNS) effects and also made it possible to assess the impact of job conditions on the mental well-being of employees.

Before neuromodulation sessions, the emotional exhaustion and depersonalization were under development in 41.67% ( $n = 5$ ) of the participants. The reduction of personal achievements was formed in 16.67% ( $n = 2$ ) of the participants, and in 25% ( $n = 3$ ) of the participants was under development. The testing that followed the stimulation has revealed a trend towards improvement. Both emotional exhaustion and depersonalisation scores in affected individuals were reduced by 31.56% and 68.57% respectively, so that almost all of them no longer met the criteria. The personal accomplishment score was reduced by 6.4% on average, which is a trend towards improvement, and the integral burnout index average was lower (9.68%). However, due to large variability of the data and a generally fairly low level of burnout in this sample or due to the high variations in the baseline, the observed trends were not statistically significant at  $p < 0.05$  threshold.

### Depressive Symptomatology

VNS led to significant decreases in depression scores. IDS scores were reduced by 65.16% on average ( $p = 0.0186$ ) (Table 1). The depression scores were reduced in 83% of participants, and moreover were significantly reduced by more than 5 points in 5 participants.

### Anxiety and Mood

Our data suggest that the threshold vagus nerve stimulation reduces generalized Anxiety (GAD-7) scores ( $-52.22\%$ ,  $p = 0.0128$ ) (Table 1). The generalized anxiety was reduced in 75% of participants. Mean State Anxiety scores dropped from 30.25 at baseline to 26.67 at one week in our study ( $-11.84\%$ ,  $p = 0.0186$ ). Reduction in State Anxiety (STAI) was observed in 83% of participants, the Trait Anxiety approached statistical significance with a reduction observed in 75% of participants (Table 1).

Table 1

The Cumulative Effect of VNS on Psychoemotional State

Psychological testing		Protocol testing		Significance level (p)
Questionnaires	Scale, subscale	first ("0") day of the study	last ("7+1") day of the study	
Maslach Burnout Inventory (MBI)	emotional exhaustion	13.33±6.33	11.91±5.79	0.540
	depersonalization	4.5±3.58	3.08±2.19	0.209
	reduction of personal achievements	37.5±7.94	39.92±6.13	0.308
	integral index	0.62±0.16	0.56±0.12	0.209
Psychological Stress Measure (PSM-25)	subjective stress and perceived tension	66±21.6	59.83±18.57	0.308
Inventory of Depressive Symptomatology (IDS)	severity and dimensions of depressive symptoms	14.58±8.33	9.5±6.21	0.019
Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7)	anxiety	3.83±4.13	1.83±2.24	0.013
State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	State Anxiety	30.25±6.42	26.67±5.12	0.0376
	Trait Anxiety	37.17±7.84	33.5±6.80	0.099

Our data on the VNS-induced mood changes is consistent with the results of other groups [23, 24] – VNS treatments led to substantial decreases in Negative Affect (NA) scores (–56.31%,  $p = 0.0033$ ) and a significant

increase in Positive Affect (PA) (PANAS) on the third day after the stimulation (+105.14%,  $p = 0.0117$ ), with improvements maintained until follow-up for the final day (Fig. 2).

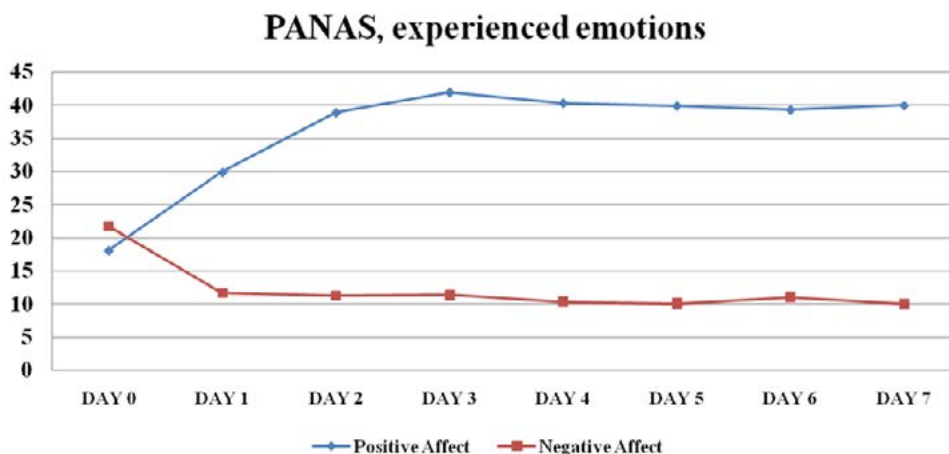


Figure 2. The cumulative effect of VNS on experienced emotions.

## DISCUSSION

Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) is shown to be effective in reducing stress, and in this pilot study, we aimed to investigate the role of the optimal stimulation parameters in the efficacy of the intervention.

To some extent, our obtained data coincide with previously conducted studies. The normalizing effect of VNS on the psychoemotional state was manifested in the improving mood and reducing job-related stress, emotional burnout and their components of emotional burnout, such as depersonalization and reduction of personal achievements, as measured by the Maslach Burnout Inventory [25, 26]. Emotional exhaustion is linked to reduced vagal function and heart rate variability (HRV) [27]. Prolonged positive effect on burnout symptoms [25] is thought to be mediated by shifting the sympatho-vagal balance toward functional optimum and increasing vagus-mediated heart rate variability [26].

The observed statistically and biologically significant reduction in depression scores is consistent with data from previous studies [28, 29, 30], where the depression scores were significantly reduced in some participants, but not others, reflecting the complexity and heterogeneity of depression.

Current scientific evidence indicates that VNS, including transcutaneous and invasive approaches, can produce sustained reductions in anxiety levels over the long term, particularly in individuals with treatment-resistant anxiety disorders, trauma-related conditions and Generalised Anxiety Disorder [13, 14]. In our case, the use of an individual threshold shows the effectiveness of VNS.

Previous studies have established that vagus nerve stimulation (VNS), particularly through non-invasive methods like transcutaneous auricular stimulation (taVNS/tVNS), modulates various aspects of emotional processing, recognition, regulation, and mood. taVNS enhances cognitive emotion regulation, including the use of cognitive reappraisal, and modulates activity in brain regions critical for emotion regulation, such as the anterior cingulate and medial prefrontal cortex [31, 32]. taVNS has been shown to boost positive mood after effortful tasks and may facilitate mood recovery, potentially by modulating interoceptive feedback and reducing stress responses [23, 24]. Our data are consistent with the literature showing the beneficial and maintained effects of taVNS on both – the positive affect and the negative affect.

Taking into account all of the above, our approach to selecting an effective stimulation regimen proves its validity. An individual threshold has demonstrated significant therapeutic effects of taVNS on emotion regulation, depression, and anxiety.

## CONCLUSIONS

BrainPatch non-invasive stimulation technology demonstrates potential for reducing depression symptoms, anxiety, and improving mood, making it a promising intervention for individuals experiencing burnout. Such interventions tailored to individual thresholds are safe, well-tolerated, and provide a non-pharmacological alternative for mental and stress-related disorders.

**Perspectives for further research.** The efficacy of taVNS stimulation is strongly linked to stimulation parameters. Both invasive VNS and taVNS require

parameter tuning for maximal efficacy and tolerability. Future research should focus on optimization and personalization of VNS/taVNS stimulation parameters, including adaptive protocols and biomarker-guided approaches. Our future plans include longitudinal studies tracking mental health trajectories across VNS stimulation. The development of closed-loop systems and real-time monitoring for individualized therapy is the next step.

### FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

N.V. holds a majority ownership in BrainPatch Ltd., Y.G. and S.T. are working for BrainPatch Ltd. Y.G., N.V., A.Z., Y.K., J.F., P.B., and S.T. declare no other competing interests. The article was funded at the authors' own expense.

### COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

In this study, the authors adhered to the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, as outlined in the World Medical

Association's Declaration of Helsinki (WMA, 1964), and current Kazakhstan regulations. The al-Farabi Kazakh National University Local Ethics Committee (IRB00010790 al-Farabi Kazakh National University IRB#1, protocol No. IRB-A1872, 2025) has approved the study. No animals were used in the study. Artificial intelligence was not used in this study.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gachshenko Y.<sup>A, B, C, D, F</sup>

Zhadigerova A.<sup>B, C</sup>

Vysokov N.<sup>A, D, E, F</sup>

Kuzembayeva Y.<sup>B, C</sup>

Ferreira J.M.A.<sup>B, C, D</sup>

Palamar B.<sup>D, E, F</sup>

Tukaiev S.<sup>A, B, C, D, E, F</sup>

### REFERENCES

1. Perlis, R. H., Gunning, F. M., Santillana, M., Baum, M. A., Druckman, J. N., Ognyanova, K., & Lazer, D. (2025). Derivation of a 3-item patient health questionnaire as a shortened survey to capture depressive symptoms. *JAMA Network Open*, 8(7), e2522036. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.22036>
2. Jalali, A., Ziapour, A., Karimi, Z., Rezaei, M., Emami, B., Kalhori, R. P., ... & Kazemian, M. (2024). Global prevalence of depression, anxiety, and stress in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*, 24(1), 809. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05311-8>
3. Gray, N. S., O'Connor, C., Knowles, J., Pink, J., Simkiss, N. J., Williams, S. D., & Snowden, R. J. (2020). The influence of the COVID-19 pandemic on mental well-being and psychological distress: impact upon a single country. *Frontiers in psychiatry*, 11, 594115. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.594115>
4. Samy, A. L., Hairi, N. N., & Low, W. Y. (2021). Psychosocial stress, sleep deprivation, and its impact on type II diabetes mellitus: Policies, guidelines, and initiatives from Malaysia. *FasebBioadvances*, 3(8), 593. <https://doi.org/10.1096/fba.2020-00115>
5. Shkvarok, A. K., Korost, Y. V., Turchak, D. V., Tedoradze, G., & Tatvidze, K. (2025). Impact of the full-scale invasion on the mental health of the population of the country in a state of military conflict: a study of regional trends in anxiety, depression, early symptoms of acute stress disorder and post-traumatic stress disorder. *WiadLek*, 78(5), 967-973. <https://doi.org/10.36740/WLek/205350>
6. Moitra, M., Santomauro, D., Collins, P. Y., Vos, T., Whiteford, H., Saxena, S., & Ferrari, A. J. (2022). The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000-2019: A systematic review and Bayesian meta-regression analysis. *PLoS medicine*, 19(2), e1003901. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003901>
7. Santomauro, D. F., Vos, T., Whiteford, H. A., Chisholm, D., Saxena, S., & Ferrari, A. J. (2024). Service coverage for major depressive disorder: estimated rates of minimally adequate treatment for 204 countries and territories in 2021. *The Lancet Psychiatry*, 11(12), 1012-1021. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00317-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00317-1)
8. Strawbridge, R., McCrone, P., Ulrichsen, A., Zahn, R., Eberhard, J., Wasserman, D., ... & Young, A. H. (2022). Care pathways for people with major depressive disorder: A European Brain Council Value of Treatment study. *European Psychiatry*, 65(1), e36. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.28>
9. Yrondi, A., Bennabi, D., Haffen, E., Quelard, D., Samalin, L., Maruani, J., ... & Aouizerate, B. (2020). Treatment-resistant depression in a real-world setting: first interim analysis of characteristics, healthcare resource use, and utility values of the fundamental cohort. *Brain sciences*, 10(12), 962. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120962>
10. Lundberg, J., Cars, T., Lööv, S. Å., Söderling, J., Sundström, J., Tiihonen, J., ... & Hellner, C. (2023).

- Association of treatment-resistant depression with patient outcomes and health care resource utilization in a population-wide study. *JAMA psychiatry*, 80(2), 167-175. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3860>
11. Albert, U., Maina, G., Aguglia, A., Vitalucci, A., Bogetto, F., Fronda, C., ... & Lanotte, M. (2015). Vagus nerve stimulation for treatment-resistant mood disorders: a long-term naturalistic study. *BMC psychiatry*, 15(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0435-8>
  12. Kucia, K., Merk, W., Zapalowicz, K., & Medrala, T. (2019). Vagus nerve stimulation for treatment resistant depression: case series of six patients-retrospective efficacy and safety observation after one year follow up. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3247-3254. <https://doi.org/10.2147/NDT.S217816>
  13. Lai, J., Liu, J., Zhang, L., Cao, J., Hong, Y., Zhang, L., ... & Wang, X. (2025). Effect of transcutaneous vagus nerve stimulation with electrical stimulation on generalized anxiety disorder: Study protocol for an assessor-participant blinded, randomized sham-controlled trial. *Heliyon*, 11(4). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42469>
  14. George, M. S., Ward Jr, H. E., Ninan, P. T., Pollack, M., Nahas, Z., Anderson, B., ... & Ballenger, J. C. (2008). A pilot study of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant anxiety disorders. *Brain stimulation*, 1(2), 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.02.001>
  15. Diao, Z., Zuo, Y., Zhang, J., Chen, K., Liu, Y., Wu, Y., ... & Qiao, H. (2025). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation alleviates anxiety-like behaviors in mice with post-traumatic stress disorder by regulating glutamatergic neurons in the anterior cingulate cortex. *Translational Psychiatry*, 15(1), 313. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03535-9>
  16. Ferreira, L. M. A., Brites, R., Fraião, G., Pereira, G., Fernandes, H., de Brito, J. A. A., ... & Silva, M. L. (2024). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation modulates masseter muscle activity, pain perception, and anxiety levels in university students: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Frontiers in integrative neuroscience*, 18, 1422312. <https://doi.org/10.3389/fnint.2024.1422312>
  17. Srinivasan, V., Ruthuvalan, V., Raja, S., Jayaraj, V., Sridhar, S., Kothandaraman, M., ... & Vasanthi, R. K. (2024). Efficacy of vagal nerve stimulation on anxiety among elderly retired teachers during the COVID-19 pandemic. *Work*, 79(2), 645-652. <https://doi.org/10.3233/WOR-230356>
  18. Thompson, S. L., O'Leary, G. H., Austelle, C. W., Gruber, E., Kahn, A. T., Manett, A. J., ... & Badran, B. W. (2021). A review of parameter settings for invasive and non-invasive vagus nerve stimulation (VNS) applied in neurological and psychiatric disorders. *Frontiers in neuroscience*, 15, 709436. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.709436>
  19. Addo, J. J., Neifert, C. L., Danaphongse, T. T., Abe, S. T., Ezhil, V., Kilgard, M. P., & Hays, S. A. (2025). Temporal Parameters Determine the Efficacy of Vagus Nerve Stimulation Directed Neural Plasticity. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 39(11), 883-891; <https://doi.org/10.1177/15459683251360725>
  20. Lamb, D. G., Porges, E. C., Lewis, G. F., & Williamson, J. B. (2017). Non-invasive vagal nerve stimulation effects on hyperarousal and autonomic state in patients with posttraumatic stress disorder and history of mild traumatic brain injury: preliminary evidence. *Frontiers in medicine*, 4, 124. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00124>
  21. Mao, Y., Chen, C., Falahpour, M., MacNiven, K. H., Heit, G., Sharma, V., ... & Liu, T. T. (2022). Effects of sub-threshold transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on cingulate cortex and insula resting-state functional connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 862443. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.862443>
  22. Zhu, S., Liu, Q., Zhang, X., Zhou, M., Zhou, X., Ding, F., ... & Zhao, W. (2024). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation enhanced emotional inhibitory control via increasing intrinsic prefrontal couplings. *International journal of clinical and health psychology*, 24(2), 100462. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2024.100462>
  23. Frangos, E., Richards, E. A., & Bushnell, M. C. (2017). Do the psychological effects of vagus nerve stimulation partially mediate vagal pain modulation?. *Neurobiology of Pain*, 1, 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2017.03.002>
  24. Ferstl, M., Teckentrup, V., Lin, W. M., Kräutlein, F., Kühnel, A., Klaus, J., ... & Kroemer, N. B. (2022). Non-invasive vagus nerve stimulation boosts mood recovery after effort exertion. *Psychological Medicine*, 52(14), 3029-3039. <https://doi.org/10.1017/S0033291720005073>
  25. Tukaiev, S., Pravda, O., Danylov, S., Komarenko, V., Vysokov, N., Toleukhanov, D., ... & Makarchuk, M. (2023, September). Beneficial effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on the emotional state and cognitive functioning: a pilot study. In *2023 Signal Processing Symposium (SPSymo)* (pp. 189-194). IEEE. <https://doi.org/10.23919/SPSymo57300.2023.10302704>
  26. Gachshenko, Y., Vysokov, N., Toleukhanov, D., Brak, I., Datkhabayeva, G., & Tukaiev, S. (2024, August). Recovery of Autonomous Balance as Indicator of Normalizing Effects of Non-Invasive Vagus Stimulation. In *2024 32nd European Signal Processing Conference (EUSIPCO)* (pp. 691-695). IEEE. <https://doi.org/10.23919/EUSIPCO63174.2024.10715453>

27. Kanthak, M. K., Stalder, T., Hill, L. K., Thayer, J. F., Penz, M., & Kirschbaum, C. (2017). Autonomic dysregulation in burnout and depression: evidence for the central role of exhaustion. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 43(5), 475. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3647>
28. Monroe, S. M., & Anderson, S. F. (2015). Depression: The shroud of heterogeneity. *Current Directions in Psychological Science*, 24(3), 227-231. <https://doi.org/10.1177/0963721414568342>
29. Cosmo, C., Berlow, Y. A., Grisanzio, K. A., Fleming, S. L., Rashed Ahmed, A. P., Brennan, M. C., ... & Philip, N. S. (2022). Transdiagnostic symptom subtypes to predict response to therapeutic transcranial magnetic stimulation in major depressive disorder and posttraumatic stress disorder. *Journal of Personalized Medicine*, 12(2), 224. <https://doi.org/10.3390/jpm12020224>
30. Nemesure, M. D., Collins, A. C., Price, G. D., Griffin, T. Z., Pillai, A., Nepal, S., ... & Jacobson, N. C. (2024). Depressive symptoms as a heterogeneous and constantly evolving dynamical system: Idiographic depressive symptom networks of rapid symptom changes among persons with major depressive disorder. *Journal of psychopathology and clinical science*, 133(2), 155. <https://doi.org/10.1037/abn0000884>
31. De Smet, S., Baeken, C., Seminck, N., Tilleman, J., Carrette, E., Vonck, K., & Vanderhasselt, M. A. (2021). Non-invasive vagal nerve stimulation enhances cognitive emotion regulation. *Behaviour research and therapy*, 145, 103933. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103933>
32. Zhang, Y., Lin, P., Wang, R., Zhou, J., Xu, X., Wang, J., & Ge, S. (2024). The Neural Basis of the Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Emotion Regulation Related Brain Regions: An rs-fMRI Study. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 32, 4076-4085. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2024.3497893>

## Резюме

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОРОГОВОЇ СТИМУЛЯЦІЇ БЛУКАЮЧОГО НЕРВА В МОДУЛЯЦІЇ ПСИХОЕМОЦІЙНИХ СТАНІВ

Ярослав Гащенко<sup>1</sup>, Асель Жадігерова<sup>5,6</sup>, Микола В. Високов<sup>1</sup>, Олена А. Кузембаєва<sup>6</sup>, Жоао М. Алвес Феррейра<sup>3</sup>, Борис І. Паламар<sup>2</sup>, Сергій В. Тукаєв<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ТОВ «БрейнПатч», м. Дублін, Ірландія

<sup>2</sup>Національний державний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Університет Коїмбри, м. Коїмбра, Португалія

<sup>4</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

<sup>5</sup>Казахський національний університет ім. Аль-Фарабі, м. Алмати, Казахстан

<sup>6</sup>Реабілітаційний центр «Мейїрім», м. Алмати, Казахстан

**Вступ.** Стимуляція блукаючого нерва (ВНС), як інвазивна, так і неінвазивна, продемонструвала значний вплив на емоційні стани при різних психічних та неврологічних розладах, з доказами, що підтверджують її роль у покращенні настрою, зменшенні тривожності та підвищенні загальної якості життя. Незважаючи на продемонстровану ефективність, неінвазивна стимуляція блукаючого нерва має низку недоліків та не вирішених технічних проблем.

**Мета.** Ми мали на меті дослідити індивідуальний поріг стимуляції блукаючого нерва для мінімізації негативного впливу щоденного стресу, пов'язаного з роботою.

**Матеріали та методи.** Для дослідження було залучено 14 добровольців віком  $40 \pm 13,75$  років. Ми використовували комбінацію приємної медитативної класичної музики та повільної біполярної хвилі електричної неінвазивної транскутанної стимуляції вушної області (платформа BrainPatch для неінвазивної стимуляції). Набір із 7 сеансів нейромодуляції проводився під час робочих годин персоналу. Психологічне тестування включало тривожність, пов'язану зі станом та рисами характеру, STAI; рівень психологічного стресу, PSM-25; тяжкість емоційного вигорання, MBI; депресивну симптоматику, IDS, генералізовану тривожність, GAD-7, та пережиті позитивні та негативні емоції, PANAS.

**Результати.** Через велику варіабельність даних та загалом досить низький рівень вигорання у вибірці, виявлені зміни не були статистично значущими. ВНС призводить до значного зниження показників депресії, генералізованої тривожності та тривожності через стан. Наші дані свідчать про те, що перші ознаки покращення психоемоційного стану (зниження показників негативного афекту та збільшення позитивного афекту) спостерігаються після трьох сеансів порогової стимуляції, причому покращення зберігаються протягом останнього дня спостереження.

**Висновки.** Запропонований підхід до вибору ефективного режиму стимуляції доводить свою обґрунтованість. Індивідуальний поріг продемонстрував значний терапевтичний вплив taVNS на регуляцію емоцій, депресію та тривожність. Технологія неінвазивної стимуляції BrainPatch демонструє потенціал для зменшення симптомів депресії, тривожності та покращення настрою, що робить її перспективним втручанням для людей, які відчувають стрес та вигорання.

**Ключові слова:** стимуляція блукаючого нерва, емоційне вигорання, депресія, тривога, емоції

Received: 9.12.2025

Accepted: 5.02.2026

УДК 617.557-007.43-089.168-089.12  
https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.05

## ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУ ПАХВИННОЇ ГРИЖІ ПІСЛЯ АЛОПЛАСТИКИ

Сергій М. Піотрович<sup>1</sup>, Юрій А. Царульков<sup>2</sup>, Микола С. Беседінський<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня № 15 Подільського району м. Києва», м. Київ, Україна

### Резюме

**Вступ.** Результати хірургічного лікування пахвинних гриж свідчать про суттєвий прогрес в лікуванні даної патології, завдяки впровадженню алопластики та лапароскопічних операцій. Разом з тим, частота рецидивів пахвинної грижі після алопластики при первинній герніопластиці складає 1,5-11,6%, а при повторній 3,5%–22%, що викликає занепокоєння.

**Мета.** Підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів з рецидивною пахвинною грижею шляхом вивчення причин виникнення рецидиву та вибору патогенетично обґрунтованого способу операції.

**Матеріали та методи.** В роботі представлені результати хірургічного лікування 125 пацієнтів з рецидивною пахвинною грижею віком від 21 до 79 років. Згідно класифікації за Campanelli G. рецидивні косі пахвинні грижі R1 були у 60 (48%), прямі R2 у 51 (40,8%), та R3 у 14 (11,2%) пацієнтів. Рецидив грижі у 26 (20,8%) пацієнтів виник в перший рік після виконання алопластики, у 52 (41,6%) через 2 роки, у 47 (37,6%) через 3 роки. При виборі способу реконструкції пахвинного каналу керувались рекомендаціями EHS.

**Результати.** Виявлено, що основними причинами повторного рецидиву пахвинної грижі після відкритої алопластики за Lichtenstein та TAPP були: недотримання методики розташування і фіксації імплантата, які сприяли рубцево-атрофічним змінам м'язово-апоневротичних структур пахвинного каналу у 62,4% пацієнтів, та недостатнє перекриття грижових воріт імплантом малого розміру у 34,4% пацієнтів. При рецидиві R1 і R2 після способу Lichtenstein виконували TAPP, за умови відсутності ускладнень від попередньої операції, які потребували ревізії місця імплантації. При рецидиві після відкритої алопластики, коли необхідно було робити ревізію пахвинного каналу для видалення імплантованої сітки або проведення невролізу, виконали пластику за Lichtenstein. При рецидиві після TAPP виконали алогерніопластику за Lichtenstein. При R3 із зруйнованою задньою стінкою пахвинного каналу виконали відкриту преперитонеальну алоргерніопластику. В післяопераційному періоді ускладнення запального характеру спостерігались у 10 (8%) пацієнтів. Віддалені результати лікування вивчені у 124 пацієнтів в строки від 1 до 5 років. Рецидив грижі виник у 1 (0,8%) пацієнта, як результат нагноєння рани.

**Висновки.** Покращання результатів хірургічного лікування пацієнтів з пахвинними грижами може бути досягнуто шляхом індивідуального вибору сучасного, патогенетично обґрунтованого способу алогерніопластики та технічно вірного виконання самої операції.

**Ключові слова:** пахвинні грижі, рецидивні пахвинні грижі, алопластика, вибір способу операції, проленава сітка, TAPP

### ВСТУП

Грижі живота є найпоширенішими хірургічними захворюваннями, вони зустрічаються у 4-5% дорослого населення, що робить герніопластику

найчастішим оперативним втручанням (10-21%) в абдомінальній хірургії [1]. Серед загальної частоти гриж живота пахвинні грижі складають близько 70%, в тому числі рецидивні пахвинні грижі (РПГ) 10-15% [2]. Результати лікування

пахвинних гриж (ПГ) залишалися незадовільними через велику кількість рецидивів. Так, частота рецидивів після первинної пластики пахвинного каналу (ПК) традиційними способами знаходилася в межах 5,7-25%, а після операцій з приводу РПГ сягала від 15 до 36% [2, 3]. Проблема рецидиву гриж вимагала критичного аналізу класичних способів герніопластики, які застосовувалися для лікування пацієнтів з ПГ, і пошуку більш надійних способів.

Переломним кроком в хірургічному лікуванні ПГ було впровадження 1984 Lichtenstein нового принципу пахвинної герніопластики без натягу тканин – «tension free». Використання цієї методики, яка передбачає закриття дефекту дна ПК поліпропіленовою сіткою без натягу тканин, дало змогу зменшити частоту рецидивів з 25-36% до 1,5% [4, 5, 6]. Це був революційний переворот в герніології, принцип герніопластики без натягу тканин став застосовуватися при лікуванні всіх видів гриж живота.

За останні десятиріччя, завдяки впровадженню «безнатяжної» відкритої та лапароскопічної алогерніопластики, досягнуто значного прогресу в хірургічному лікуванні ПГ, зокрема зменшилась частота післяопераційних ускладнень та рецидивів [5, 6, 7]. В той же час хірургічне лікування РПГ, не дивлячись на використання відкритих і лапароскопічних операцій, супроводжується досить високою частотою повторних рецидивів 1,5-11,6% [7, 8, 9]. Переважно це зумовлено морфологічними змінами м'язово-апоневротичних структур ПК та неадекватним вибором способу аутогерніопластики [10, 11]. РПГ мають морфологічні особливості, які в подальшому впливають на результати хірургічного лікування. Це порушення анатомічності ПК, зміна нормального взаєморозміщення структур пахвинного каналу, наявність рубцево змінених тканин, залишків імплантата, часткове або повне руйнування задньої стінки ПК і пахвинної зв'язки, атрофія м'язово-апоневротичних структур, дефіцит власних тканин, непридатних для подальшої, надійної герніопластики [10, 11, 12]. Тому, лікування РПГ залишається актуальною проблемою і має особливе значення як в медичному аспекті, так і соціально-економічному. Виконання відкритих способів алопластики за Lichtenstein та лапароскопічних преперитонеальних способів, як трансабдомінальна преперитонеальна алогерніопластика (ТАРР), тотальна екстраперитонеальна алогерніопластика (ТЕР) при лікуванні РПГ також супроводжується незадовільними результатами, при яких частота повторних рецидивів може сягати 22% [3, 13, 14]. Хороші результати лікування ПГ спостерігаються лише в спеціалізованих герніоцентрах [2, 15, 16]. Крім цього, необґрунтованими залишаються рекомендації щодо виконання задніх преперитонеальних методик

при РПГ після пластики за Lichtenstein. Оскільки ТАРР при рецидиві ПГ із зруйнованою задньою стінкою ПК при великих дефектах не гарантує надійність операції, тому що зафіксувати сітчастий імплантат по нижньому краю складно, і це є слабким місцем для повторного рецидиву [17, 18].

У зв'язку з вищезазначеним, проблема лікування хворих з РПГ залишається актуальною і потребує вивчення та аналіз причин повторних рецидивів.

## МЕТА

Вивчити причини виникнення рецидиву пахвинних гриж після алопластики, та визначити шляхи покращання результатів хірургічного лікування пацієнтів з даною патологією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період з 2012 по 2024 роки у Київському міському центрі хірургії гриж живота з приводу РПГ після алопластики було прооперовано 125 пацієнтів віком від 21 до 60 років. Чоловіків було 122 (97,6%), жінок – 3 (2,4%). Згідно класифікації пахвинних гриж за Campanelli G. [19] рецидивні косі пахвинні грижі R1 мали місце у 60 (48%) хворих, прямі R2 у 51 (40,8%), та РПГ з великим дефектом та іншими обтяжуючими чинниками R3 спостерігалися у 14 (11,2%) пацієнтів. Інформацію про тип грижі та спосіб пластики ПК отримували під час обстеження та інтраопераційної ревізії, оскільки виписні довідки у більшості пацієнтів були малоінформативні. Лише у 35% пацієнтів виписні документи містили повну інформацію про вид грижі та спосіб попередньої пластики ПК. З анамнезу з'ясували, що РПГ у 26 (20,8%) пацієнтів помітили в перший рік після перенесеної операції. Через два роки рецидив виявили у 52 (41,6%). Через 3 роки після алопластики РПГ з'явився у 47 (37,6%) пацієнтів. Значні больові відчуття в ділянці РПГ відмічали 29 (23,2%) пацієнтів. У 93 (74,4%) пацієнтів рецидив ПГ був першим, у 18 (14,4%) другим, у 14 (11,2%) грижа рецидивувала три рази. У 13 (10,4%) пацієнтів РПГ була невправимою.

У пацієнтів з РПГ після алопластики проводили комплексне клінічне та лабораторне обстеження. У всіх випадках обов'язково виконували ультразвукове дослідження пахвинного каналу, що дозволяло достовірно верифікувати рецидив ПГ, визначити її тип, локалізацію імплантата, наявність або відсутність лігатурних гранульом, а також виявити супутню патологію органів малого таза. Пацієнтам із вираженим больовим синдромом виконували магнітно-резонансну томографію попереково-крижового відділу хребта. Чоловіки, у яких діагностували супутню урологічну патологію, проходили додаткове

дообстеження в уролога. У 63 пацієнтів (50,4%) було виявлено супутні захворювання: ішемічну хворобу серця та атеросклеротичний кардіосклероз у 23, варикозне розширення вен нижніх кінцівок у 12, доброякісну гіперплазію передміхурової залози та хронічний простатит у 5, хронічний бронхіт у 10, цукровий діабет II типу у 2, гіпертонічну хворобу у 5. Атрофію яєчка діагностовано у 2 пацієнтів, лігатурні гранульоми у 3, норицю в ділянці післяопераційного рубця – в 1 пацієнта.

Вибір способу знеболення залежав від виду рецидиву ПГ та методу і способу його хірургічного лікування. Оперативні втручання при неускладненому першому рецидиві ПГ, за умови, що не потрібно було видаляти імплант, виконали під місцевою анестезією в поєднанні з нейролепаналгезією. Більшість операцій по реконструкції ПК при відкритому способі виконали під спинномозковою анестезією. Лапароскопічну герніопластику TAPP та TEP під загальним знеболенням.

Вибір методу реконструкції ПК здійснювався індивідуально, залежно від типу грижі, характеру рецидиву, способу попередньої алогерніопластики, відповідності розмірів і розташування встановленого раніше імплантата, а також вираженості атрофічних змін у м'язово-апоневротичних структурах пахвинної ділянки, з урахуванням рекомендацій European Hernia Society (EHS) [16, 17, 19]. У випадках рецидивних пахвинних гриж після виконання відкритої алогерніопластики застосовували лапароскопічну TAPP, та за умови відсутності ускладнень після попередньої операції, які б вимагали ревізії зони імплантації для видалення інтегрованої сітки або виконання невролізу [20]. Якщо рецидив виникав після TAPP, тоді проводили відкриту передню безнатяжну герніопластику за методом Ліхтенштейна. При значному ушкодженні задньої стінки пахвинного каналу після відкритої алогерніопластики виконували преперитонеальне протезування за методикою, розробленою у клініці [11]. Суть цього підходу полягала у видаленні післяопераційного рубця, розсіченні передньої стінки пахвинного каналу, мобілізації рубцево змінених ділянок апоневрозу та м'язів. Сім'яний канатик та нерви виділяли та брали на держалки. Грижовий мішок обробляли стандартно. Поперечну фасцію мобілізували, розрізавши її у середній третині паралельно пахвинній зв'язці. Поліпропіленову сітку відповідного розміру, з отвором для сім'яного канатика, розташовували під мобілізованими клаптями фасції та фіксували по периметру вузловими швами. Нижній край сітки пришивали до куперової та пахвинної зв'язки, верхній – до поперечного апоневрозу та внутрішнього косоного і поперечного м'язів живота, медіального край заводили під прямий м'яз живота і фіксували до нього, а латеральний, сформувавши отвір для сім'яного канатика, закріплювали до внутрішнього косоного та

поперечного м'язів. Після цього краї поперечної фасції зшивали над сіткою, а апоневроз зовнішнього косоного м'яза – над сім'яним канатиком. Такий спосіб дозволяє уникнути контакту протеза з елементами сім'яного канатика та ефективно перекриває потенційні зони виходу пахвинних і стегнових гриж, що значно знижує ризик повторного рецидиву [21].

Обов'язково враховували наявні ускладнюючі чинники (скручування імплантата, лігатурні гранульоми, нориці), та скарги хворого на хронічний біль.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ДИСКУСІЯ

Результати інтраопераційної ревізії показали, що у 17 (13,6%) пацієнтів з R1 причиною рецидиву грижі було широке внутрішнє пахвинне кільце, сформоване в раніше імплантованій сітці після алогерніопластики за Lichtenstein. У 28 (22,4%) пацієнтів з R1 та R2 після пластики за Lichtenstein рецидив обумовлений технічними огріхами при формуванні внутрішнього пахвового кільця та фіксації імплантата. У 10 (8%) пацієнтів з R1, та у 21 (16,8%) з R2 інтегрований імплант був малого розміру, що стало причиною рецидиву. У 28 (22,4%) пацієнтів з R1 (10), R2 (4), R3 (14) спостерігався фіброзний процес, проленова сітка була фіксована до передньої стінки пахвинного каналу і грижовий мішок з вмістом проходив під імплантом. Після пластики за Lichtenstein у 6 (4,8%) пацієнтів з R2 виявили відрив медіального краю імплантата при достатніх його розмірах. У 3 (2,4%) пацієнтів з R1 після алопластики за Lichtenstein причиною рецидиву були запальні процеси, які призвели до відриву і скручування імплантата з наявними лігатурними гранульомами. Після лапароскопічної TAPP причиною рецидиву у 7 (5,6%) з R2 було недостатнє перекриття грижового дефекту імплантом. У 4 (3,2%) пацієнтів з R1 від пластики достовірно визначити було неможливо, виявлені шви на передній стінці пахвинного каналу, під якою розміщувався поліпропіленовий імплант малого розміру. Ознак пластики задньої стінки ПК не виявлено. В рубцевий процес був втягнутий внутрішній косий м'яз та частково гілочка клубово-пахвинного нерва. У 1 (0,8%) пацієнта з R1 після алопластики за Lichtenstein причиною рецидиву були запальні процеси в ділянці операції з лігатурними норицями і гранульомами, які призвели до часткової секвестрації імплантата і виникненню РПГ.

Рецидив грижі у 17 (13,6%) пацієнтів R1 з широким внутрішнім пахвинним кільцем у інтегрованому раніше імпланті ліквідували шляхом зшивання країв отвору для сім'яного канатика, використавши раніше імплантовану сітку, після видалення грижового мішка і обов'язково ліпами канатика. Тобто пластика полягала у звуженні внутрішнього пахвинного кільця у раніше

інтегрованому імпланті, а над сім'яним канатиком зшили апоневроз зовнішнього косого м'язу живота. У 10 (8%) пацієнтів з R1, та у 21 (16,8%) з R2 при малих розмірах імплантованої сітки виконали алопластику за способом Lichtenstein з широким перекриттям гризових воріт новим легким проленовим імплантатом. У 28 (22,4%) пацієнтів з R1, R2, R3 при неправильній локалізації імплантата або його скручуванні, останній видалили, і виконали преперитонеальну алогерніопластику відкритим способом, розробленим в клініці. У 28 (22,4%) хворих з R1 і 2, у яких були відсутні скарги на раніше імплантовану сітку, виконали TAPP. У 6 (4,8%) пацієнтів з R2 при відриві медіального краю імплантата і достатньому його розмірі, останній пришили до опорних тканин, попередньо виконавши пластику задньої стінки ПК шляхом пришивання поперечною

фасцією до пахвинної і Куперової зв'язки. У 7 (6,5%) пацієнтів з R2 після TAPP виконали алопластику за способом Lichtenstein. У 3 (2,4%) пацієнтів з R1 з наявними лігатурними гранульомами та транслокацією імплантата, останній видалили разом з гранульомами і виконали алопластику за способом Lichtenstein. У 4 (0,7%) пацієнтів з R1 видалили імплант, виконали невроліз і пластику ПК за способом Lichtenstein. У 1 (3,6%) пацієнта з R2 з гранульомами і норицею в ділянці післяопераційного рубця після їх видалення виконали автопластику за Bassini.

Види рецидиву ПГ після алопластики, з наведенням анатомічних особливостей та патологічних змін ПК, причин виникнення, способів попередньої та повторної пластики ПК відображені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Вид рецидиву ПГ після алопластики, спосіб попередньої та повторної пластики ПК**

Вид рецидиву після алопластики	Спосіб попередньої пластики ПК, анатомічні особливості і патологічні зміни ПК	Спосіб повторної пластики ПК	Кількість пацієнтів
Перший R1	Lichtenstein, достатні розміри імплантата з широким отвором для сім'яного канатика	Формування глибокого пахвинного кільця інтегрованим імплантом	17 (13,6%)
Перший R1	Lichtenstein, малі розміри імплантата	Lichtenstein з новим імплантом	10 (8%)
Перший R2	Lichtenstein, малі розміри імплантата	Lichtenstein з новим імплантом	21 (16,8%)
Перший R1	Lichtenstein, латеральний рецидив	TAPP	16 (12,8%)
Перший R2	Lichtenstein, медіальний рецидив	TAPP	12 (9,6%)
Третій рецидив R3	Не визначений спосіб, рубцево-атрофічні зміни, зруйнована задня стінка ПК	Відкрита преперитонеальна алопластика	14 (11,2%)
Другий рецидив R1	Не визначений спосіб, рубцево-атрофічні зміни, зруйнована задня стінка ПК		10 (8%)
Другий рецидив R2	Не визначений спосіб, рубцево-атрофічні зміни, зруйнована задня стінка ПК		4 (3,2%)
Перший R2	Lichtenstein, відрив медіального краю імплантата, достатні розміри імплантата	Пластика задньої стінки ПК поперечною фасцією і пришили відірваний медіальний край імплантата	6 (4,8%)
Другий рецидив R1	Lichtenstein, хронічний запальний процес, лігатурні гранульоми, транслокація сітки	Видалення сітки з гранульомами, Lichtenstein	3 (2,4%)
Перший R2	TAPP, рецидив по медіальному краю	Lichtenstein	7 (5,6%)
Перший R1	Не визначений спосіб алопластики	Lichtenstein	4 (3,2%)
Другий R2	Lichtenstein, хронічний запальний процес, лігатурні гранульоми і нориця	Bassini	1 (0,8%)
Всього			125 (100%)

Для запобігання розвитку гнійно-запальних ускладнень у післяопераційній рані проводили санацію лігатурних нориць, під час операції видаляли раніше накладені лігатури, здійснювали дренивання рани, а також призначали антибіотики та нестероїдні протизапальні засоби.

У ранньому післяопераційному періоді запальні ускладнення відзначались у 10 (8%) пацієнтів, переважно у пацієнтів з лігатурними гранульомами та норицями у ділянці пахвинного каналу (як наслідок попереднього хірургічного втручання), а також у пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як ожиріння та цукровий

діабет. Гематоми спостерігались у 2 (1,6%) пацієнтів, у 3 (2,4%) відзначався помірний набряк калитки, а гнійне запалення післяопераційної рани мало місце в 1 (0,8%) випадку. Завдяки активним консервативним заходам, пункційним методам та дрениванню рани до моменту виписки всі зазначені ускладнення були усунені.

Видалені результати лікування проаналізовано у 124 пацієнтів у період від 1 до 5 років. Рецидив грижі виник у 1 (0,8%) пацієнта, що було обумовлено запальним процесом у рані. Цьому пацієнту виконали повторне хірургічне втручання методом TAPP, яке завершилося позитивним результатом.

## ВИСНОВКИ

Причиною виникнення рецидиву косої пахвинної грижі після відкритої алопластики за Lichtenstein були технічні помилки при формуванні внутрішнього пахвинного кільця у 13,6% пацієнтів, рубцево-атрофічні зміни м'язово-апоневротичних структур пахвинного каналу, недотримання методики розташування і фіксації імплантата у 21,6%, та малі його розміри у 20,8% пацієнтів.

Причиною рецидиву прямої пахвинної грижі після відкритої алопластики та лапароскопічної TAPP у 29,6% пацієнтів було недостатнє перекриття грижових воріт, у 23,2% пацієнтів рубцево-атрофічні зміни м'язово-апоневротичних структур пахвинного каналу та недотримання методики розташування і фіксації медіального краю імплантата.

Покращання результатів хірургічного лікування хворих з пахвинними грижами може бути досягнуто шляхом індивідуального вибору патогенетично обґрунтованого, сучасного способу алогерніопластики, направлено на укріплення задньої стінки пахвинного каналу з врахуванням рубцево-атрофічних змін у м'язово-апоневротичних структурах пахвинного каналу, технічно вірного виконання самої операції з широким перекриттям імплантатом грижових воріт.

При рецидиві пахвинної грижі R1 і R2 після відкритої алопластики, за умови відсутності негативних наслідків від попередньої операції, які потребують ревізії місця імплантації, показано виконання TAPP як менш травматичного і ефективного способу герніопластики.

*Перспективи подальших досліджень.* Подальші дослідження мають бути спрямовані на удосконалення персоналізованого підходу до вибору способу алогерніопластики при рецидивних пахвинних грижах

після алопластики з урахуванням клінічних особливостей пацієнтів та оцінкою віддалених результатів.

## ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Усі процедури, які виконувалися, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики, Гельсінській декларації 1964 р. з поправками і «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Усі дані збиралися в анонімній формі та оброблялися відповідно до вимог чинного законодавства та принципів GDPR, що гарантувало захист персональної інформації. Отримані дані застосовувалися виключно в межах даного дослідження та були узагальнені для аналізу результатів.

*Декларація використання технологій генеративного ШІ у підготовці рукопису.* Колектив авторів заявляє, що при написанні даної роботи штучний інтелект для генерації тексту чи аналізу отриманих даних не використовувався. Данна робота була підготовлена колективом авторів, які повністю несуть відповідальність за оригінальність, точність та дотримання етичних стандартів.

## ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## ВНЕСОК АВТОРІВ

Піотрович С. М.<sup>A, B, D, F</sup>

Царульков Ю. А.<sup>B, E</sup>

Беседінський М. С.<sup>B, C, E</sup>

## REFERENCES

- HerniaSurge Group. (2018). International guidelines for groin hernia management. *Hernia: The Journal of Hernias and Abdominal Wall Surgery*, 22(1), 1-165. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x>
- Hammoud, M., & Gerken, J. (2023). Inguinal hernia (Archived). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Junge, K., Rosch, R., Klinge, U., Schwab, R., Peiper, C., Binnebösel, M., Schenten, F., & Schumpelick, V. (2006). Risk factors related to recurrence in inguinal hernia repair: A retrospective analysis. *Hernia*, 10(4), 309-315. <https://doi.org/10.1007/s10029-006-0096-0>
- Sazhin, A. V., Ivakhov, G. B., Loban, K. M., Andriyashkin, A. V., & Timurzieva, M. Z. (2025). Outcomes of treatment for recurrent inguinal hernia: A retrospective cohort study. *International Journal of Abdominal Wall and Hernia Surgery*, 8(2), 67-75. [https://doi.org/10.4103/ijawhs.ijawhs\\_93\\_24](https://doi.org/10.4103/ijawhs.ijawhs_93_24)
- Phoa, S., Chan, K. S., Lim, S. H., Oo, A. M., & Shelat, V. G. (2022). Comparison of glue versus suture mesh fixation for primary open inguinal hernia mesh repair by Lichtenstein technique: A systematic review and meta-analysis. *Hernia: The Journal of Hernias and Abdominal Wall Surgery*, 26(4), 1105-1120. <https://doi.org/10.1007/s10029-022-02571-4>
- Köckerling, F., & Schug-Pass, C. (2014). Tailored approach in inguinal hernia repair: Decision tree based

- on the guidelines. *Frontiers in Surgery*, 1, 20. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00020>
7. Dumitrescu, V., Serban, D., Costea, D. O., Dumitrescu, D., Bobirca, F., Geavlete, B., Bratu, D. G., Tribus, L., Serboiu, C., Alius, C., Tudor, C., Dascalu, A. M., Tudosie, M. S., Serban, B., & Moga, D. F. (2023). Transabdominal preperitoneal versus Lichtenstein procedure for inguinal hernia repair in adults: A comparative evaluation of the early postoperative pain and outcomes. *Cureus*, 15(7), e41886. <https://doi.org/10.7759/cureus.41886>
  8. Matyja, A., Kibil, W., Pach, R., Soleski, R., & Kulig, J. (2010). Assessment of inguinal hernia treatment results in patients operated on with mesh using Lichtenstein, PHS and Robbins-Rutkow techniques. *Hernia*, 14(Suppl. 1), S51. <https://doi.org/10.1007/s10029-010-0651-2>
  9. Fernandez-Alberti, J., Iriarte, F., Croceri, R. E., Medina, P., Porto, E. A., & Pirchi, D. E. (2021). Laparoscopic treatment (reTAPP) for recurrence after laparoscopic inguinal hernia repair. *Hernia: The Journal of Hernias and Abdominal Wall Surgery*, 25(5), 1301-1307. <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02357-6>
  10. Gram-Hanssen, A., Jessen, M. L., Christophersen, C., Zetner, D., & Rosenberg, J. (2021). Trends in the use of patient-reported outcome measures for inguinal hernia repair: A quantitative systematic review. *Hernia: The Journal of Hernias and Abdominal Wall Surgery*, 25(5), 1111-1120. <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02322-3>
  11. Tutchenko, M. I., Piotrovych, S. M., & Vasyl'chuk, O.V. (2011). Optimization of surgical treatment of patients with recurrent inguinal hernia. *Klinicheskaia Khirurgiia*, (8), 46-48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22013689>
  12. Lydeking, L., Johansen, N., Oehlenschläger, J., Bay-Nielsen, M., & Bisgaard, T. (2020). Re-recurrence and pain 12 years after laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) or Lichtenstein's repair for a recurrent inguinal hernia: A multicentre single-blinded randomised clinical trial. *Hernia: The Journal of Hernias and Abdominal Wall Surgery*, 24(4), 787-792. <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02139-0>
  13. Cheng, Y., Wang, B., et al. (2020). Comparison of endoscopic surgery and Lichtenstein repair for treatment of inguinal hernias: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99(6), e19134. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019134>
  14. Ooe, Y., Horikawa, N., Miyanaga, S., Kobiyama, R., Iida, Y., Kanamoto, A., Fukushima, W., & Yabushita, K. (2021). Management of an obstructed recurrent inguinal hernia using a hybrid method: A case report. *BMC Surgery*, 21(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01069-7>
  15. Simons, M. P., Smietanski, M., Bonjer, H. J., et al. (2018). International guidelines for groin hernia management. *Hernia*, 22(1), 1-165. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x>
  16. HerniaSurge Group. (2018). International guidelines for groin hernia management. *Hernia*, 22(1), 1-165. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x>
  17. Haladu, N., Alabi, A., Brazzelli, M., Imamura, M., Ahmed, I., Ramsay, G., & Scott, N. W. (2022). Open versus laparoscopic repair of inguinal hernia: An overview of systematic reviews of randomized controlled trials. *Surgical Endoscopy*, 36(7), 4685-4700. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09161-6>
  18. Aquina, C. T., Fleming, F. J., Becerra, A. Z., Xu, Z., Hensley, B. J., Noyes, K., Monson, J. R. T., & Jusko, T. A. (2017). Explaining variation in ventral and inguinal hernia repair outcomes: A population-based analysis. *Surgery*, 162(3), 628-639. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.03.013>
  19. Campanelli, G., Pettinari, D., Nicolosi, F. M., Cavalli, M., & Avesani, E. C. (2006). Inguinal hernia recurrence: Classification and approach. *Hernia*, 10(2), 159-161. <https://doi.org/10.1007/s10029-005-0053-3>
  20. Cirocchi, R., Sutura, M., Fedeli, P., Anania, G., Covarelli, P., Suadoni, F., Boselli, C., Carlini, L., Trastulli, S., D'Andrea, V., & Bruzzone, P. (2021). Ilioinguinal nerve neurectomy is better than preservation in Lichtenstein hernia repair: A systematic literature review and meta-analysis. *World Journal of Surgery*, 45(6), 1750-1760. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-05968-x>
  21. Piotrovych, S. M., Tutchenko, M. I., & Klyuzko, I. V. (2010). Preperitoneal method of alloplastic repair of inguinal and femoral hernias. Utility Model Patent No. 49521A. Published 2010 Apr 26. Promyslova Vlasnist, Bulletin No.8.

**Abstract****SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT INGUINAL HERNIA AFTER ALLOPLASTY****Sergii M. Piotrovych<sup>1</sup>, Yury A. Tsarulkov<sup>2</sup>, Mykola S. Besedinskyi<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Clinical Hospital No. 15 of Podilskyi district of Kyiv, Kyiv, Ukraine

**Introduction.** The results of surgical treatment of inguinal hernias indicate significant progress in the treatment of this pathology, thanks to the introduction of alloplasty and laparoscopic operations. At the same time, the recurrence rate of inguinal hernia after alloplasty in primary hernioplasty is 1.5-11.6%, and in recurrent hernioplasty 3.5% – 22%, which is of concern.

**Aim.** To increase the effectiveness of surgical treatment of patients with recurrent inguinal hernia by studying the causes of recurrence and choosing a pathogenetically justified method of surgery.

**Materials and methods.** The paper presents the results of surgical treatment of 125 patients with recurrent inguinal hernia aged 21 to 79 years. According to the Campanelli G. classification, recurrent oblique inguinal hernias were R1 in 60 (48%), direct R2 in 51 (40.8%), and R3 in 14 (11.2%) patients. Hernia recurrence occurred in 26 (20.8%) patients in the first year after alloplasty, in 52 (41.6%) after 2 years, in 47 (37.6%) after 3 years. When choosing a method of reconstruction of the inguinal canal, the EHS recommendations were followed.

**Results.** It was found that the main reasons for the re-recurrence of inguinal hernia after open alloplasty according to Lichtenstein and TAPP were: non-adherence to the technique of implant placement and fixation, which contributed to cicatricial-atrophic changes in the muscular-aponeurotic structures of the inguinal canal in 62.4% of patients, and insufficient implant overlap of the hernial orifice due to the use of a small implant in 34.4% of patients. In case of recurrence of R1 and R2 after the Lichtenstein method, TAPP was performed, provided that there were no complications of the previous operation that required revision of the implantation site. In case of recurrence after open alloplasty, when it was necessary to revise the inguinal canal to remove the implanted mesh or perform neurolysis, Lichtenstein plastic surgery was performed. In case of recurrence after TAPP, Lichtenstein allohernioplasty was performed. In case of R3 with a destroyed posterior wall of the inguinal canal, open preperitoneal allohernioplasty was performed. In the postoperative period, inflammatory complications were observed in 10 (8%) patients. Long-term treatment results were studied in 124 patients over a period of 1 to 5 years. Hernia recurrence occurred in 1 (0.8%) patient as a result of wound suppuration.

**Conclusions.** Improving the results of surgical treatment of patients with inguinal hernias can be achieved through individual selection of a modern, pathogenetically justified method of allohernioplasty and technically correct performance of the operation itself.

**Keywords:** inguinal hernias, recurrent inguinal hernias, alloplasty, choice of operation method, prolene mesh, TAPP

**Received:** 12.11.2025

**Accepted:** 29.01.2026

## ANALYSIS OF DIFFERENCES IN PRIMARY CHRONIC RHINOSINUSITIS ENDOTYPES BASED ON OSTEITIS ASSESSED USING GLOBAL OSTEITIS SCORING SCALE (GOSS)

Iriana Maharani<sup>1</sup>, Meliantha Tandiono<sup>1</sup>, Yuyun Yueniwati<sup>2</sup>, Nanik Setijowati<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Saiful Anwar General Hospital, Medical Faculty, Brawijaya University, Malang, Indonesia

<sup>2</sup>Department of Radiology, Saiful Anwar General Hospital, Medical Faculty, Brawijaya University, Malang, Indonesia

<sup>3</sup>Department of Public Health, Medical Faculty, Brawijaya University, Malang, Indonesia

### Abstract

**Introduction.** Mucosal inflammation in primary chronic rhinosinusitis (CRS) is divided into type 2 and non-type 2 (type 1 and 3). This can induce bone remodeling leading to osteitis. As many as 36-53% of CRS patients have osteitis, which makes CRS difficult to cure. Eosinophilic inflammation is considered to have a more severe impact on bone remodeling than neutrophilic inflammation, but there has been no research thus far that has shown any correlation between endotypes and osteitis in primary CRS.

**Aim.** The aim of this study is to analyze the differences in primary CRS endotypes based on osteitis assessed using the Global Osteitis Scoring Scale (GOSS).

**Materials and methods.** A cross-sectional analytic observational study involving 33 primary CRS patients was conducted. The endotype was determined by measuring the biomarker protein levels in the uncinate process mucosa using the Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Paranasal sinus wall osteitis was evaluated by Computed Tomography (CT) scan and calculated based on GOSS.

**Results.** There was a significant difference in the laterality of paranasal sinus pathology, the presence of nasal polyp, eosinophil cationic protein (ECP) level, and interferon (IFN)  $\gamma$  level between no-to-mild and moderate-to-severe osteitis groups ( $p < 0.05$ ). The mean GOSS in the type 2 group was significantly higher than in the non-type 2 group ( $p = 0.004$ ).

**Conclusions.** Type 2 primary CRS patients have greater osteitis scores than non-type 2 patients, signifying the more profound inflammation of type 2 compared to the non-type 2. It is possible that ECP plays a role in the severity of osteitis in primary CRS patients, though its the exact role requires more research in the future.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis, endotype, eosinophil cationic protein, global osteitis scoring scale, osteitis

### INTRODUCTION

Rhinosinusitis is an inflammatory condition of the mucosa of the nasal cavity and paranasal sinuses. Rhinosinusitis is very common throughout the world, thus contributing as a global health problem. Based on its duration, rhinosinusitis is said to be chronic if the symptoms occur for more than 12 weeks. The prevalence of chronic rhinosinusitis (CRS) in the world, based on symptoms is around 5.5-28% [1]. From 2021 data, 29% of patients who came to the Rhinology clinic at Dr. Saiful Anwar General Hospital were diagnosed with CRS. Current theory states

that the cause of CRS is multifactorial, which includes an interaction between environmental factors and the host's immune system [1, 2]. Currently, three types of mucosal inflammation are recognized in primary CRS, each mediated by specific immune cells and cytokines. According to research by Stevens et al., regarding the relationship between endotype and phenotype in CRS, type 1 inflammation is characterized by the detection of the interferon (IFN)- $\gamma$ , type 2 is the Charcot-Leyden crystal (CLC) and/or eosinophil cationic protein (ECP), while type 3 is the interleukin (IL) 17A protein biomarker [3]. Indeed, type 2 is the most researched and studied type of CRS mucosal inflammation,

because it is considered to have a more severe remodeling impact compared to type 1 and type 3 (non-type 2) [4].

Osteitis is inflammation of the bones of the paranasal sinus walls without any bone marrow involvement. Epidemiologically, as many as 36-53% of CRS patients will experience osteitis [5]. The old theory states that osteitis in CRS occurs due to the same infectious process as osteomyelitis in long bones. However, the theory then developed that osteitis was an inflammatory bone reaction caused by local inflammation of the sinonasal mucosa. This osteitis has a significant impact, causing CRS to become recurrent, difficult to cure, and is associated with increased disease severity and therapy failure [6]. The biomolecular mechanism of osteitis in CRS is actually still not completely clear. However, it is believed that the inflammatory process in the sinonasal mucosa is the main key to the occurrence of metaplasia in adjacent bones. This inflammatory process involves various immunological mechanisms which are very important in the occurrence of bone remodeling in the course of CRS. However, among the various cells, cytokines, growth factors, and pathways that are activated to increase bone metabolism leading to osteitis, the eosinophilic inflammatory mechanisms seem to be prominent [7]. Diagnosis of osteitis in CRS patients is made based on histopathological examination or imaging [8].

There are many grading systems based on Computed Tomography (CT) scans proposed to quantify osteitis, but the Global Osteitis Scoring Scale (GOSS) is currently the most widely applied system in CRS. The presence of osteitis, which further complicates disease control, has driven efforts to develop more specific management strategies for CRS with osteitis. However, no study has directly examined the association between primary CRS endotypes and osteitis severity.

### AIM

The aim of this study was to analyze differences in primary chronic rhinosinusitis (CRS) endotypes based on the severity of osteitis, as assessed using the Global Osteitis Scoring Scale (GOSS).

### MATERIALS AND METHODS

This research used a quantitative approach with observational methods using a cross sectional design, by examining the endotypes and osteitis in primary CRS patients. This study was conducted at Dr. Saiful Anwar General Hospital Malang and Biomedical Laboratory of Brawijaya Medical Faculty Malang from December 2021 to October 2022. Subjects were selected using consecutive sampling. This study was approved by the Health Research Ethics Commission Dr. Saiful Anwar General Hospital Malang (400/067/K.3/102.7/2022).

The inclusion criteria for this study were adult patients aged >18 years, who met the diagnosis criteria for primary CRS based on symptoms and clinical features according to European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020. Patients with CRS involving only the posterior group of paranasal sinuses, who had undergone a previous Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) procedure, and who had used corticosteroids or antibiotics within 4 weeks before specimen collection were excluded from this study. In this study, we need a baseline to find out the normal cut-off value of each biomarker in order to determine the endotype within the study group, which was done by examining normal nasal tissues taken from patients without sinus involvement proven from CT scan evaluation before procedure. Patients with allergic rhinitis and patients who used corticosteroids or antibiotics within 4 weeks before specimen collection were excluded from the baseline group of this study. The endotypes were determined by measuring IFN- $\gamma$  (type 1), ECP and CLC (type 2), and IL-17A (type 3) levels, of the uncinate process mucosa using the Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The biomarker protein level of the CRS sample is considered to be positive if it is higher than the 90th percentile of the biomarker protein levels in all baseline samples [3].

Paranasal sinus wall osteitis was evaluated by CT scan and calculated based on GOSS. GOSS for all of our samples was measured by the same researcher and one radiologist from our hospital. Osteitis is defined as loss of bone definition/ hyperostosis/ new bone formation or signal heterogeneity overlying each sinus wall. The grading per sinus was as follows:

**Grade 1:** less than 50% of the sinus wall involved and osteitis <3 mm wide;

**Grade 2:** less than 50% of the sinus wall involved and osteitis 3-5 mm wide;

**Grade 3:** less than 50% of the sinus wall involved and osteitis wider than 5 mm, OR greater than 50% of the sinus wall involved and osteitis <3 mm wide;

**Grade 4:** greater than 50% of the sinus wall involved and osteitis 3-5 mm wide;

**Grade 5:** greater than 50% of the sinus wall involved and osteitis thicker than 5 mm;

Each sinus was given a grade ranging from 0 to 5. The scores of all 10 sinuses (right and left frontalis, anterior ethmoidal, posterior ethmoidal, maxillary, and sphenoidal) were added, producing a total GOSS (range: 0-50) [9].

The differences in primary CRS endotypes based on GOSS were analyzed using the Mann-Whitney U test. A p-value <0.05 and 95% Confidence Interval (CI) were considered to be statistically significant. All of the

analysis was performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 29 software for Mac.

### RESULTS

We obtained 33 primary CRS subjects and 8 normal mucosa samples. The mean age of the 33 CRS subjects was  $38.36 \pm 15.27$ , with 12 males and 21 females. The mean duration of subjects experiencing nasal complaints was  $91.21 \pm 110$  weeks, with the most common main complaint being nasal obstruction. Based on CT scan examination, 22 (66.7%) subjects experienced bilateral sinus involvement, whereas based on endoscopic examination, nasal polyps were seen in 17 (51.5%) subjects.

From the tissue ELISA examination, the mean level of biomarker protein IFN- $\gamma$  was  $20.27 \pm 5.53$  pg/ml, CLC was  $0.49 \pm 0.36$  ng/ml, ECP was  $353.32 \pm 132.86$  pg/ml, and IL-17A was  $49.92 \pm 33.56$  pg/ml. The 90th percentile of baseline tissue biomarker protein levels was 19.297 pg/ml for IFN- $\gamma$ , 0.685 ng/ml for CLC, 380.743 pg/ml for ECP, and 48.36 pg/ml for IL-17A. Type 1 or type 3 was determined if the level of IFN- $\gamma$  or IL-17A exceeds the 90th percentile of baseline level. Type 2 was determined if the level of CLC and/or ECP exceeds the 90th percentile of baseline level. In determining the endotype in this study, we

referred to the same methods that has been conducted by Stevens et al. [3]. Of the 33 CRS patients, the prevalence of single types was 30.30% for type 1, 39.39% for type 2, and 21.21% for type 3. The remainder consisted of mixed type of mucosal inflammation: mixed type 2/3 at 3.03% and mixed type 1/2/3 at 6.06%. Further recalculation was performed to determine the most dominant endotype based on the highest percentage difference between each biomarker and the 90th percentile of the baseline level. All the mixed-endotype samples were type 3. The endotype pattern of the CRS samples in this study was then re-grouped into type 2 and non-type 2, based on the highest increment of each endotype biomarkers, which was 39.39% and 60.61%, respectively.

Osteitis calculations on CT scan based on GOSS are shown in Figure 1. The mean GOSS value obtained from the 33 CRS patients in this study was  $16.06 \pm 10.115$ , while the median was 14, with a minimum value of 3 and a maximum value of 41. Osteitis assessed based on the total GOSS can also be expressed in terms of severity, being classified as insignificant osteitis (<5), mild (5-20), moderate (>20-35) and severe (>35) degrees [9]. Of the total 33 samples, 15.15% of the patients were classified with insignificant osteitis, while 51.52% had mild osteitis, 30.30% had moderate and 3.03% of the patients had severe degrees (Figure 2).

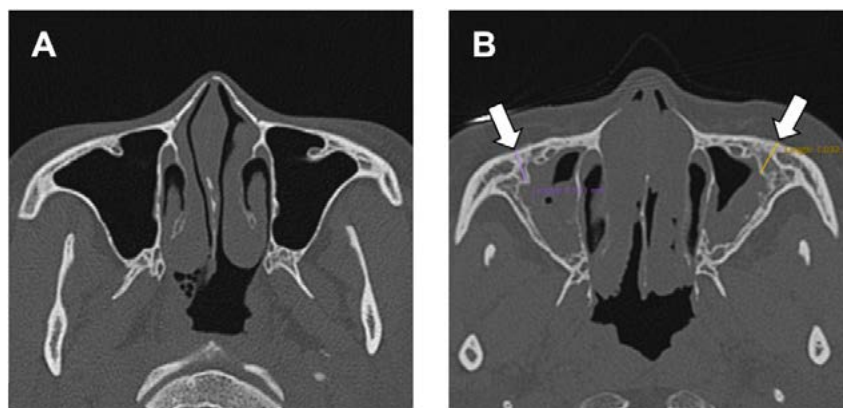


Figure 1. Axial CT scan: (A) Normal patient maxillary sinus; (B) Primary CRS patient with osteitis of the maxillary wall, the greatest thickness indicated by the arrows.

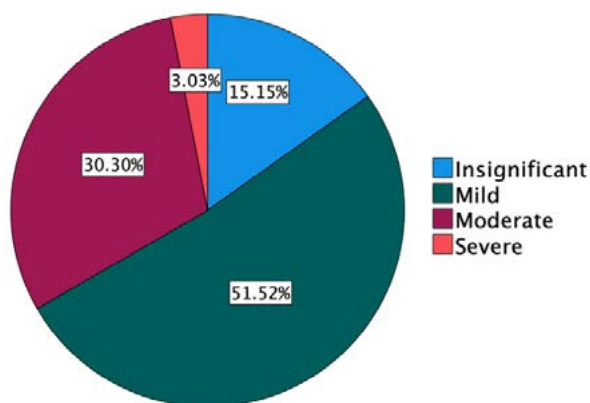


Figure 2. Pie chart of osteitis severity in primary CRS patients according to GOSS.

There was no significant difference in the characteristics of age, sex, duration of complaint, main complaint, and biomarker protein level of CLC and IL-17A in the CRS patients between no-to-mild and moderate-to-severe osteitis groups, with  $p$  values  $>0.05$ . There was a significant difference in laterality of paranasal sinus pathology ( $p=0.005$ ), nasal polyps ( $p=0.0014$ ), ECP ( $p=0.007$ ), and IFN- $\gamma$  ( $p=0.041$ ) in the CRS patients between no-to-mild and moderate-to-severe osteitis groups, ( $p<0.05$ ; Table 1). Based on the results of the comparison test, there was also a significant difference in the mean GOSS value between endotypes of primary CRS patients (non-type 2 and type 2), with a  $p$  value of 0.004 ( $p<0.05$ ) (Table 2).

Table 1

**Characteristics and Biomarker Protein Levels of Primary CRS patients Based on Osteitis Severity according to GOSS**

Variable	All (n=33)	Osteitis		p-value
		No to mild (n=22)	Moderate to severe (n=11)	
Age (years)	38.36 ± 15.27	39.59 ± 14.85	35.91 ± 16.54	0.359 <sup>a</sup>
Sex				
Male	12 (36.4)	10 (45.5)	2 (18.2)	0.249 <sup>b</sup>
Female	21 (63.6)	12 (54.4)	9 (81.8)	
Duration of complaint (weeks)	91.21 ± 110	86.59 ± 103.59	100.45 ± 126.64	0.893 <sup>a</sup>
Main complaint				
Nasal obstruction	18 (54.5)	11 (50)	7 (63.6)	0.758 <sup>c</sup>
Rhinorrhea	8 (24.2)	5 (22.7)	3 (27.3)	
Headache	4 (12.1)	3 (13.6)	1 (9.1)	
Facial pain	2 (6.1)	2 (9.1)	0 (0)	
Orbital edema	1 (3)	1 (4.5)	0 (0)	
Laterality of paranasal sinus pathology				
Unilateral	11 (33.3)	11 (50)	0 (0)	0.005 <sup>b</sup>
Bilateral	22 (66.7)	11 (50)	11 (100)	
Nasal polyp				
Absent	16 (48.5)	15 (68.2)	1 (9.1)	0.001 <sup>d</sup>
Present	17 (51.5)	7 (31.8)	10 (90.9)	
Type 2 protein biomarkers				
CLC (ng/ml)	0.49 ± 0.36	0.47 ± 0.26	0.54 ± 0.53	0.516 <sup>a</sup>
ECP (pg/ml)	353.32 ± 132.86	310.44 ± 123.24	439.07 ± 111.63	0.007 <sup>c</sup>
Non-type 2 protein biomarkers				
IFN-γ (pg/ml)	20.27 ± 5.53	21.34 ± 6.05	18.13 ± 3.66	0.041 <sup>a</sup>
IL-17A (pg/ml)	49.92 ± 33.56	53.75 ± 36.55	42.25 ± 26.5	0.26 <sup>a</sup>

Nb.<sup>a</sup>Mann-Whitney U Test; <sup>b</sup>Fisher's Exact Test; <sup>c</sup>Kruskal-Wallis Test; <sup>d</sup>Chi-Square Test; <sup>e</sup>Independent Samples T Test.

Table 2

**Comparison of GOSS Values between Type 2 and Non-Type 2 Primary CRS Patients**

Osteitis	All (n=33)	Endotype		p-value
		Non-type 2 (n=20)	type 2 (n=13)	
GOSS	16.06 ± 10.12	11.55 ± 6.96	23 ± 10.5	0.004 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Test.

**DISCUSSION**

Rhinosinusitis, according to EPOS 2020, is an inflammation of the mucosa of the nasal cavity and paranasal sinuses. It is said to be CRS if symptoms occur for more than 12 weeks. The latest classification divides CRS into primary and secondary. In primary CRS, endotypes (mucosal inflammatory type) are divided into type 2 and non-type 2 (type 1 and type 3) [1]. Remodeling in CRS, which is caused by a type of mucosal inflammation, can occur in both tissue and bone in the form of osteitis [7, 10]. Bones with osteitis can release inflammatory mediators which results in persistent edema in the overlying mucosa and cause therapeutic failure in CRS [6, 11]. Inflamed mucosa of nasal cavity and paranasal sinuses is the main key to periosteal reactions, which causes metaplasia of adjacent bones, resulting in osteitis in the walls of the paranasal sinuses (inflammatory bone reaction). By far, eosinophilic inflammation is the most researched and studied, because it is considered to have a more severe remodeling impact compared to neutrophilic inflammation [4]. However, the direct

association between endotypes and osteitis in primary CRS has not yet been fully explained [7].

In this study, according to the degree of osteitis, 15.15% of patients were classified as having insignificant osteitis, 51.52% had mild osteitis, 30.30% had moderate osteitis, and 3.03% had severe osteitis. Al-Madani et al., stated that there were 10 (20%) patients with insignificant osteitis, 23 (46%) mild, 9 (18%) moderate, and 8 (16%) severe osteitis. The results of the studies above cannot be compared directly because this study comprised all primary CRS patients regardless of the presence of nasal polyps, while the study by Al-Madani et al. only included CRS patients with diffuse sinonasal polyposis, so the sample criteria are different [12].

Type 1 mucosal inflammation is characterized by the detection of protein biomarker IFN-γ, type 2 by CLC and/or ECP, while type 3 by IL-17A [3]. The percentage of single type 1, 2, and 3 mucosal inflammation was found to be 30.30%, 39.39%, and 21.21%. Apart from that, mixed types of mucosal inflammation were also found, namely types 2/3 and 1/2/3 at 3.03% and 6.06%, respectively. Stevens et al.

stated that the percentage of type 2 mucosal inflammation was greater than non-type 2 mucosal inflammation in CRS patients [3], however these results were not in accordance with those of this study. In Western countries, 80% of CRS with nasal polyps (CRSwNP) are characterized by type 2 mucosal inflammation, which is also predominant in CRS without nasal polyps (CRSnNP). However, this differs from findings in Asia, where type 2 and non-type 2 mucosal inflammation are found in similar proportions in CRSwNP. In China itself, type 2 mucosal inflammation in CRSwNP was found to be 20% in Chengdu, 60% in Beijing. The results of several studies mentioned above further confirm the existence of geographic variability in the distribution of types of CRS mucosal inflammation, even within a single country [13-15]. The results in this study appear to be more in line with the pattern of CRS mucosal inflammation types in Asian countries compared to Western countries.

In this study, there was a significant difference in laterality of paranasal sinus pathology, nasal polyp, ECP and IFN- $\gamma$  between no-to-mild and moderate-to-severe osteitis groups with p values of 0.005; 0.0014; 0.007 and 0.041, respectively ( $p < 0.05$ ). Geogalas et al., in their research, stated that CRSwNP showed a greater percentage of osteitis than CRSnNP (75% vs 55%,  $p = 0.04$ ) [9]. According to Wu et al., osteitis occurs as a result of an imbalance in bone production and resorption mediated by the bone morphogenic protein (BMP) signaling pathway. The expression of BMP-7 and BMP-9 along with their receptors, BMPRI1A and BMPRI2, which have pro-osteoblastic effects, is said to be decreased in CRSwNP. This decrease in osteoblastic activity, accompanied by an increase in acid phosphatase type (ACP) 5, is significantly associated with bone turnover imbalance leading to osteitis in CRSwNP [16]. The inflammatory bone reaction in pathology involving both sides of the paranasal sinuses (bilateral) will be greater than in pathology involving only one side of the paranasal sinuses (unilateral), due to differences in the surface area of the mucosa attached to the bone. However, research conducted on the CRS rabbit model showed that 52% of specimens experienced changes in the contralateral paranasal sinus bone, although no disease was found in the mucosa on that side [17]. The bony Haversian canal experiences widening and increased vascularization in CRS. This allows inflammatory mediators to migrate and spread, so that they can cause changes in bones that are located far from the location of the primary mucosal inflammation [11].

To date, there has been no literature or research that directly discusses the relationship between ECP and the pathophysiology of osteitis in CRS. However, several studies have explained the relationship between eosinophil inflammation in CRS and the occurrence of osteitis, and ECP will be released only by activated eosinophils [18]. Miyake et al. and Feldman et al. described the influence of P-glycoprotein (P-gp) in the pathophysiology of osteitis under eosinophilic inflammation. P-gp can directly

increase the secretion of T-helper (Th) 2 cytokines in local tissues [19, 20]. Gunel et al. stated that eosinophilic inflammation is also able to trigger bone changes through growth differentiation factor (GDF) 5 and exostosis (EXT) 1 [21]. In the study by Khalmuratova et al. and Kong et al., it is stated that eosinophils produce Th2 cytokines, including IL-4, IL-5, and IL-13, which play a role in regulating the activity of osteoblasts and osteoclasts, thereby resulting in neo-osteogenesis by increasing runt-related transcription factor (RUNX) 2 and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) expression [22, 23]. In a study by Snidvongs et al., a higher median osteitis score was associated with higher tissue and serum eosinophilia [24]. So far, there has been no research that directly explains the relationship of CLC to the pathophysiology of osteitis. Similar to ECP, the role of CLC can be indirectly explained through the role of eosinophils in causing osteitis.

IFN- $\gamma$  is a biomarker for type 1 CRS, which is also thought to play a role in the pathophysiology of osteitis. However, several previous studies have shown inconsistencies. Kong et al. reported that IFN- $\gamma$  concentrations had a positive, but not significant, correlation with RANKL concentrations [23]. On the other hand, Khalmuratova et al. stated that IFN- $\gamma$  was not significant in increasing RUNX2 expression [22]. The difference in IFN- $\gamma$  levels, which was significantly higher in the no-to-mild osteitis group compared to moderate-to-severe osteitis in this study, is not yet sufficient to conclude a relationship between IFN- $\gamma$  and osteitis. Further research is needed to confirm the exact role of IFN- $\gamma$  in the pathophysiology of osteitis in CRS.

Analysis results on GOSS values showed that there was a statistically significant difference in mean GOSS values between the type 2 and non-type 2 primary CRS in this study ( $p = 0.004$ ). The pathophysiology of bone remodeling in CRS can occur in both type 2 and non-type 2, but involves different molecular pathways. Snidvongs et al. stated that patients with osteitis had significantly higher serum eosinophil concentrations [24]. Mehta et al. also obtained similar results, stating that increased blood and sputum eosinophil concentrations in asthma patients were significantly associated with mucosal thickening and bone changes in the paranasal sinuses [25]. Thus, the results of this study confirm that more severe osteitis tends to occur in patients with type 2 CRS, where eosinophilic inflammation predominates.

## CONCLUSIONS

Type 2 primary CRS patients have greater osteitis scores than non-type 2 patients, signifying the more profound inflammation of type 2 compared to that of non-type 2. It is possible that ECP plays a role in the severity of osteitis in primary CRS patients, in which the exact role requires more research in the future.

**Perspectives for further research.** Future studies should explore the mechanistic link between eosinophil cationic protein (ECP) and osteitis in primary chronic rhinosinusitis (CRS) through molecular and histopathological analyses. Longitudinal investigations with larger and more diverse populations are warranted to clarify causal relationships between CRS endotypes and bone remodeling. Additionally, integrating advanced imaging modalities and quantitative biomarker profiling may improve diagnostic precision and guide personalized therapeutic approaches for CRS patients with osteitis.

### COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

The analysis of differences in primary chronic rhinosinusitis endotypes based on osteitis assessed using Global Osteitis Scoring Scale (GOSS) was approved

by the Health Research Ethics Commission Dr. Saiful Anwar General Hospital Malang, approval number: 400/067/K.3/102.7/2022.

### FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

This study received no specific funding. The authors declare no conflicts of interest.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maharani I.<sup>A, B, C, D, E, F</sup>

Tandiono M.<sup>A, B, C, D, E, F</sup>

Yueniwati Yu.<sup>B, D, E, F</sup>

Setijowati N.<sup>C, E, F</sup>

### REFERENCES

1. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., et al. (2020). European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*, 58(Suppl 29), 1464.
2. Grayson, J. W., Hopkins, C., Mori, E., Senior, B., & Harvey, R. J. (2020). Contemporary classification of chronic rhinosinusitis beyond polyps vs no polyps. *JAMA Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 146(9), 831838. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1453>
3. Stevens, W. W., Peters, A. T., Tan, B. K., Klingler, A. I., Poposki, J. A., Hulse, K. E., et al. (2019). Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(8), 28122820. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.009>
4. Staudacher, A. G., Peters, A. T., Kato, A., & Stevens, W. W. (2020). Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 124(3), 318325. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.01.013>
5. Lee, J. T., Kennedy, D. W., Palmer, J. N., Feldman, M., & Chiu, A. G. (2006). The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: A clinicopathological study. *American Journal of Rhinology*, 20(3), 278282. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.2857>
6. Snidvongs, K., Sacks, R., & Harvey, R. J. (2019). Osteitis in chronic rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 19(5), 24. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0855-5>
7. Khalmuratova, R., & Shin, H.-W. (2021). Crosstalk between mucosal inflammation and bone metabolism in chronic rhinosinusitis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 14(1), 4349. <https://doi.org/10.21053/ceo.2020.00416>
8. Biedlingmaier, J. F., Whelan, P., Zoarski, G., & Rothman, M. (1996). Histopathology and CT analysis of partially resected middle turbinates. *Laryngoscope*, 106(1), 102104.
9. Georgalas, C., Videler, W., Freling, N., & Fokkens, W. (2010). Global osteitis scoring scale and chronic rhinosinusitis: A marker of revision surgery. *Clinical Otolaryngology*, 35(6), 455461.
10. Lee, K., Tai, J., Lee, S. H., & Kim, T. H. (2021). Advances in the knowledge of the underlying airway remodeling mechanisms in chronic rhinosinusitis based on the endotypes: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 910. <https://doi.org/10.3390/ijms22020910>
11. Bhandarkar, N. D., Mace, J. C., & Smith, T. L. (2011). The impact of osteitis on disease severity measures and quality of life outcomes in chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 1(5), 372378.
12. Al-Madani, A. M., Helal, S. M., Khalifa, H. M., & Abdelnaby, M. M. (2016). Impact of osteitis and biofilm formation and correlation between both in diffuse sinonasal polyposis in Egyptian adults: A prospective clinical and histopathologic study. *Alexandria Journal of Medicine*, 52(3), 243250.
13. Kato, A., Peters, A. T., Stevens, W. W., Schleimer, R. P., Tan, B. K., & Kern, R. C. (2022). Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. *Allergy*, 77(3), 812826. <https://doi.org/10.1111/all.15074>

14. Tan, B. K., Klingler, A. I., Poposki, J. A., Stevens, W. W., Peters, A. T., Suh, L. A., et al. (2017). Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(2), 699703.
15. Wang, X., Zhang, N., Bo, M., Holtappels, G., Zheng, M., Lou, H., et al. (2016). Diversity of T helper cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(5), 13441353.
16. Wu, D., Nocera, A. L., Mueller, S. K., Finn, K., Libermann, T. A., & Bleier, B. S. (2019). Osteitis is associated with dysregulated pro-osteoblastic activity in patients with nasal polyps. *Laryngoscope*, 129(1), 102109. <https://doi.org/10.1002/lary.27581>
17. Khalid, A. N., Hunt, J., Perloff, J. R., & Kennedy, D. W. (2002). The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 112(11), 19511957.
18. Zrinski, R. T., & Dodig, S. (2011). Eosinophil cationic protein: Current concept and controversies. *Biochemia Medica*, 21(2), 111121.
19. Miyake, M. M., & Nocera, A. L. (2018). P-glycoprotein and chronic rhinosinusitis. *World Journal of OtorhinolaryngologyHead and Neck Surgery*, 4(3), 169174. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.07.002>
20. Feldman, R. E., Lam, A. C., Sadow, P. M., & Bleier, B. S. (2013). P-glycoprotein is a marker of tissue eosinophilia and radiographic inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 3(9), 684687.
21. Günel, C., Bleier, B. S., Bozkurt, G., & Eliyatkin, N. (2017). Microarray analysis of the genes associated with osteitis in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 2(6), 427433. <https://doi.org/10.1002/lary.26414>
22. Khalmuratova, R., Shin, H.-W., Kim, D. W., & Park, J.-W. (2019). Interleukin-13 and interleukin-17A contribute to neo-osteogenesis in chronic rhinosinusitis by inducing RUNX2. *EBioMedicine*, 46, 330341. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.035>
23. Kong, I. G., Kim, D. K., Eun, K. M., Yang, S. K., Kim, M., Oh, H., & Kim, D. W. (2020). Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand is a biomarker for osteitis of chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(3), 364373. <https://doi.org/10.1002/alr.22481>
24. Snidvongs, K., McLachlan, R., Chin, D., Pratt, E., Sacks, R., Earls, P., et al. (2012). Osteitic bone: A surrogate marker of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 50(3), 299305.
25. Mehta, V., Campeau, N. G., Kita, H., & Hagan, J. B. (2008). Blood and sputum eosinophil levels in asthma and their relationship to sinus computed tomographic findings. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(6), 671678.

## Резюме

### АНАЛІЗ ВІДМІННОСТЕЙ У ПЕРВИННИХ ЕНДОТИПАХ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ НА ОСНОВІ ОСТЕЇТУ, ОЦІНЕНОГО ЗА ГЛОБАЛЬНОЮ ШКАЛОЮ ОЦІНЮВАННЯ ОСТЕЇТУ (GOSS)

Іріана Махарані<sup>1</sup>, Меліанта Тандіоно<sup>1</sup>, Ююн Юсніваті<sup>2</sup>, Нанік Сетіджоваті<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Відділення оториноларингології, хірургії голови та шиї, Загальна лікарня Саїфул Анвар, Медичний факультет, Університет Бравіджая, м. Маланг, Індонезія

<sup>2</sup>Відділення радіології, Загальна лікарня Саїфул Анвар, Медичний факультет, Університет Бравіджая, м. Маланг, Індонезія

<sup>3</sup>Відділення громадського здоров'я, Медичний факультет, Університет Бравіджая, м. Маланг, Індонезія

**Вступ.** Запалення слизової оболонки при первинному хронічному риносинуситі (ХРС) поділяється на тип 2 та не тип 2 (типи 1 і 3). Це може спричинити ремоделювання кісткової тканини, що призводить до остеїту. Приблизно 36-53% пацієнтів із ХРС мають остеїт, що ускладнює лікування захворювання. Вважається, що еозинофільне запалення має більш виражений вплив на ремоделювання кістки, ніж нейтрофільне, однак досі не проведено жодних досліджень, які б продемонстрували кореляцію між ендотипами та остеїтом при первинному ХРС.

**Мета.** Метою цього дослідження було проаналізувати відмінності між ендотипами первинного ХРС на основі остеїту, оціненого за Глобальною шкалою остеїту (GOSS).

**Матеріали та методи.** Проведено аналітичне поперечне спостережне дослідження за участю 33 пацієнтів із первинним ХРС. Ендотип визначали шляхом вимірювання рівнів білкових біомаркерів у слизовій гачкоподібного відростка (processus uncinatus) за допомогою методу імуноферментного аналізу (ELISA). Остеїт стінки приносних пазух оцінювали за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) та розраховували за шкалою GOSS.

**Результати.** Виявлено достовірні відмінності щодо латеральності патології приносних пазух, наявності носових поліпів, рівнів еозинофільного катіонного білка (ECP) та інтерферону (IFN)- $\gamma$  між групами з відсутнім/легким і помірним/тяжким остеїтом ( $p < 0.05$ ). Середнє значення GOSS у групі типу 2 було статистично значно вищим, ніж у групі не типу 2 ( $p = 0.004$ ).

**Висновки.** Пацієнти з первинним ХРС типу 2 мають вищі показники остеїту, ніж пацієнти з не типу 2, що свідчить про більш виражене запалення типу 2. Імовірно, ECP відіграє роль у тяжкості остеїту при первинному ХРС, що потребує подальших досліджень для з'ясування точного механізму.

**Ключові слова:** хронічний риносинусит, ендотип, еозинофільний катіонний білок, глобальна шкала оцінки остеїту, остеїт

Received: 4.11.2025

Accepted: 9.01.2026

# REDUCTION IN SYMPTOMS OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER AND DEPRESSION IN UKRAINIAN REFUGEES PRACTICING TRANSCENDENTAL MEDITATION

Mykola L. Didukh<sup>1</sup>, Katharina Freytag<sup>2</sup>, Vitalii Ye. Lunov<sup>3,4</sup>, Serhii D. Maksymenko<sup>4</sup>, Yaroslava V. Rudenko<sup>5</sup>

<sup>1</sup>South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky, Odesa, Ukraine

<sup>2</sup>Social and Psychological Association for Refugee Self-Help, Lübeck, Germany

<sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>G. S. Kostyuk Institute of Psychology of the National Academy of Educational Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>5</sup>Dragomanov Ukrainian State University, Kyiv, Ukraine

## Abstract

**Introduction.** Following the full-scale Russian invasion of Ukraine, there has been a substantial increase in the need for accessible, rapid-acting, and non-pharmacological approaches to alleviate symptoms of post-traumatic stress disorder and depression among Ukrainian refugees. One potentially useful intervention is the Transcendental Meditation program.

**Aim.** To assess the effectiveness of the Transcendental Meditation program in reducing symptoms of post-traumatic stress disorder and depression in Ukrainian refugees residing in Germany.

**Materials and methods.** The study included 80 Ukrainian refugees: 40 participants in the intervention group who practiced Transcendental Meditation for 60 days and 40 participants in the non-practicing control group. Symptoms of post-traumatic stress disorder were assessed using the PCL-5 and IES-R scales, while depressive symptoms were measured using the BDI-II at baseline and after 30 and 60 days. Parametric and non-parametric statistical methods were applied for data analysis.

**Results.** As early as 30 days after the start of the intervention, the meditation group demonstrated a statistically significant reduction in symptoms of post-traumatic stress disorder and depression compared with baseline values. The proportion of participants with probable post-traumatic stress disorder decreased from 60.0% to 2.5%, and after 60 days no participant in this group remained above the diagnostic cutoff. At both 30 and 60 days, the intervention group showed statistically significantly better PCL-5, IES-R, and BDI-II scores than the control group. In the control group, no significant reduction in post-traumatic stress disorder symptoms was observed, whereas depressive symptoms tended to worsen by the end of follow-up.

**Conclusions.** Regular practice of the Transcendental Meditation program is associated with a rapid and statistically significant reduction in symptoms of post-traumatic stress disorder and depression among Ukrainian refugees. The program may be considered a promising adjunctive or alternative non-pharmacological approach within psychosocial support systems; however, further research in larger samples is required.

**Keywords:** post-traumatic stress disorder, depression, Ukrainian refugees, Transcendental Meditation, psychosocial support

## INTRODUCTION

Since the beginning of the Russian invasion of Ukraine, millions of Ukrainians have been forced to flee from the war and resettle within Ukraine or leave

their country. Many of them suffer from symptoms of posttraumatic stress disorder (PTSD), a clinical condition that people can develop after having been exposed to life-threatening or profoundly disturbing events. PTSD is characterized by four clusters of symptoms [1] occurring

in reaction to a traumatic event: (1) re-experiencing (e.g., intrusive memories of the trauma, flashbacks, nightmares), (2) avoidance (of thoughts and feelings, or of external triggers related to the trauma), (3) negative alterations in cognition/mood (e.g., memory loss, enduring negative emotions, self-blame), and (4) alterations in arousal and reactivity (e.g., restlessness, irritability, concentration and sleep problems). If left untreated, the condition can chronify and cause problems for years or even decades to come [27], putting great strain on the affected persons as well as their families and society as a whole [19].

Major depressive disorder is a mood disorder that commonly occurs after exposure to trauma, either alone or together with PTSD [11, 28]. It is characterized by pervasive low mood and loss of interest or pleasure in almost all activities, along with other symptoms such as fatigue, slowing down of thought, and low self-esteem [1]. Depressive disorders may significantly impair social functioning and ability to work, and pose a high economic burden on society due to both direct and indirect costs [12].

Data from general population samples collected in Kharkiv and Lviv, as well as throughout Ukraine after the beginning of the war in 2014, suggest that 65% of internally displaced people (IDPs) had been directly exposed to war trauma, and the prevalence of PTSD was significantly higher among IDPs compared to urban-dwelling people, as well as compared to those with Russian identity [17]. PTSD prevalence in IDPs was 32% and depression prevalence was 22%, and 74% of those in need of treatment did not receive any, showing a large treatment gap in mental health care and psychosocial support in Ukraine [31]. Among Ukrainian civilians who were displaced following the Russian invasion of 2022, displacement was again found to be associated with higher rates of PTSD; however there was no difference in the PTSD prevalence between those who had been forced to resettle within Ukraine and those who had left their home country, and the average prevalence of PTSD among displaced Ukrainians was 30.8% [8]. Regarding depression, preliminary studies of Ukrainian refugees from the 2022 invasion in 11 European countries showed that while 2.7% reported to have displayed depression previously, after the forced resettlement 16.4% reported strong manifestations of depression, 2.7% felt exhausted and disorganized due to new manifestations of depression, and another 37.0% stated to have developed symptoms of depression [20-21].

Consequently, Ukraine and countries hosting Ukrainian refugees are faced with a greatly increased demand for treatment of both PTSD and depression. This demand often exceeds the existing treatment capacities and is further aggravated by the fact that in receiving countries treatment needs to be provided in or translated into Ukrainian or Russian language. Within Ukraine,

the supply of therapeutic care is not only impaired by the ongoing acts of war, but under conditions of a sharp increase in mental and behavioral disorders due to the Russian invasion, the system of psychiatric care and psychological support as such turned out to be in need of revision [35]. Psychological help in Ukraine is mostly psychiatric [22], therefore the implementation of unified programs of self-help and psychotherapy is extremely urgent. Moreover, the system of therapeutic assistance should be based on the principles of a comprehensive approach that integrates various areas of medical and socio-psychological knowledge and practices [33].

Considering these problems, the Transcendental Meditation (TM) program may be a viable and adjunctive treatment option, and a probable answer to at least some of the requirements of the current situation. TM is a simple and effortless relaxation technique which is practiced twice daily for 15-20 minutes while sitting comfortably with eyes closed. It induces a psychophysiological state of «restful alertness» [3] which is characterized by the experience of stillness, stability, and order, as well as deep physiological rest shown in decreased metabolism, heart rate, and respiratory rate [34]. TM has been found to improve symptoms of depression in employees [14] and university students [24] and to significantly lower posttraumatic stress in various samples across different cultural backgrounds, such as veterans [7, 15, 18, 26, 32], active duty military personnel [4, 5], refugees [29, 30], prison inmates [23, 25], university students [2], and natural disaster survivors [36]. Significant improvements in PTSD symptoms have been found after a few weeks of practice already, and regarding its efficiency, TM has been shown to be significantly non-inferior to prolonged exposure therapy, with a larger percentage of participants positively responding to the TM program than to the therapy treatment [26]. The TM program is a non-invasive approach to treating PTSD, allowing the alleviation of symptoms without re-experiencing trauma [15]. In conclusion, it can be stated that the TM program is a promising and safe auxiliary or alternative treatment method for PTSD; however more research is needed to determine whether it also serves as an effective treatment for depression.

## MATERIALS AND METHODS

The study examined the efficiency of the TM program to reduce symptoms of posttraumatic stress and depression in Ukrainian refugees in Germany by comparing a group practicing TM to non-practicing controls. Psychological measures for PTSD and depression were collected in both groups at baseline and at 30 and 60 days follow-up tests. All measures were administered in the Ukrainian version. The effect of the TM practice on the outcome variables was analyzed

within each group and between groups. The trial was conducted from May 2022 to September 2022 in the city of Lübeck, Northern Germany, and supervised by a certified Ukrainian psychotherapist. The Ethical Approval Commission at the Bogomolets National Medical University in Kyiv, Ukraine, approved the study.

### *Participant characteristics*

The total sample consisted of 80 Ukrainian refugees who had fled to Germany after the outbreak of the war in Ukraine, 40 who practiced the TM program and 40 non-practicing controls. Criteria for participation included citizenship of Ukraine, attendance of all necessary meetings, and active participation in the study according to the instructions given. In addition, it was required that the subjects had not previously learned or practiced TM. Of the original 100 subjects, 10 in each group had to be excluded from the study due to incomplete data on the psychological measures, amounting to a total drop-out of 20.

Recruiting was done on social media, via information leaflets directly distributed at local refugee hostels and dormitories as well as in public places and public transportation, and by word-of-mouth-recommendation. For social networks (Facebook, Instagram, TikTok, Telegram), pages were created and updated regularly with written information as well as photo and video materials. All advertising was done in the Ukrainian language, which led to a high degree of trust in the study. In addition, a website was created in Ukrainian, English, and German versions, providing information about the study and the TM program. People were offered to learn the TM program for free to alleviate stress symptoms, and to receive practical advice for social adjustment if needed. A minimum severity of symptoms was not required to qualify for participation.

### *Research design*

Individuals who were interested in learning the TM technique were invited in small groups to informational lectures at the local TM center, and afterwards decided whether they wanted to learn the TM program and partake in the study. Instruction to practice the TM technique was done by professional German TM teachers according to the official guidelines, with the assistance of a Ukrainian translator. On the three days after the initial instruction, subjects received check-ups for correct execution of the technique. Following that, they attended group check-ups every week and personal check-ups every two weeks. Participants were advised to practice 20 minutes of meditation twice daily in the mornings and evenings over the course of two months, and to write a short self-report at the end of each day. The self-assessment questionnaires were handed out to them at the respective testing times during the regular check-up meetings. The subjects filled out the questionnaires at home and returned them at the

next meeting. There were no drop-outs due to irregular practice of the TM program, or abandonment of the study before completion.

After the sampling of the TM group was finished at 50 subjects, a control group was created consisting of individuals who were interested in learning the TM program in the future. Psychological measures were sent to the controls via email at baseline and follow-up test times, and returned in the same electronic format. All subjects completed the study.

### *Measures*

The Posttraumatic Stress Disorder Checklist in the version correspondent to the DSM-5 (PCL-5 [38]) consists of 20 items which are answered on a 5-point Likert scale ranging from 0 («not at all») to 4 («extremely»). Items are summed up for a total severity score (0-80) with a cutoff score of 31 [10]. In a sample of trauma-involved college students [9] the PCL-5 featured high internal consistency (Cronbach's  $\alpha = .94$ ) and test-retest reliability ( $r = .82$ ). Confirmatory factor analysis showed adequate fit with the 4-factor model in the DSM-5:  $\chi^2(164) = 455.83$ ,  $p < .001$ , standardized root mean square residual (SRMR) = .07, root mean squared error of approximation (RMSEA) = .08, comparative fit index (CFI) = .86, Tucker-Lewis index (TLI) = .84.

The revised version of the Impact of Event Scale (IES-R [39]) is a 22-item questionnaire administered with a 4-point Likert scale ranging from 0 («not at all») to 3 («often»). In a treatment-seeking community sample with varying degrees of PTSD [13] the scale showed high internal consistency (Cronbach's  $\alpha = .96$ ) and a high correlation with the PTSD Checklist ( $r = .84$ ), with a cutoff score of 33 providing the best diagnostic accuracy. However, confirmatory factor analysis failed to support the proposed 3-factor structure. Exploratory factor analysis suggested either a single or a 2-factor solution (intrusion / hyperarousal and avoidance).

The Beck Depression Inventory-II (BDI-II [6]) consists of 21 questions with 4 possible answers each, ordered by increasing intensity and scored from 0 to 3. A score of 14-19 indicates mild depression, a score of 20-28 indicates moderate depression, and a score of 29-63 indicates severe depression. In a comprehensive review [37], the scale showed high internal consistency (Cronbach's  $\alpha$  around .90) and test-retest reliability ( $r$  ranging from .73 to .96). Factor analysis showed a robust dimension of general depression with two sub-factors (cognitive-affective/somatic-vegetative).

### *Hypotheses*

Based on previous findings [4-5, 7, 14-18, 36], we expected the following pattern of results: a distinct and significant reduction of reported symptoms within the TM group, and significantly lower reported symptoms in the

TM group compared to the control group at the 30-day post-test (hypothesis 1), an albeit less distinct, but still significant reduction of reported symptoms within the TM group, and significantly lower reported symptoms in the TM group compared to the control group at the 60-day post-test (hypothesis 2), and no significant change in reported symptoms in the control group (hypothesis 3).

### Results Processing

All statistical analyses were performed and all graphs were created using SPSS Version 29 [16]. A total of 20 cases were excluded from the analysis because of missing data. For the remaining cases, sum scores were calculated for each measure at the baseline, 30-day, and 60-day tests, and change scores were computed by calculating the differences between measurements from baseline to 30 days, and from 30 to 60 days, respectively.

To test whether the practice of the TM program served as an effective method to reduce symptoms in comparison to no practice, 2x3 mixed analyses of variance (ANOVA) models containing a 2-level between-group factor (condition: TM vs. control) and a 3-level within-group factor (time: baseline, 30 days, 60 days) were calculated using the mean sum scores of the three measures. Simple main effects of both the between-subject and within-subject factors on the dependent variables were computed using one-way ANOVA and repeated measures ANOVA models, respectively. If indicated, robust tests were chosen for interpretation, and non-

parametric tests were run for additional confirmation of the results.

To analyze the effect of the TM program on changes in self-reported symptom severity, the mean change scores of the three measures were compared using 2x2 mixed ANOVA models with a 2-level between-group factor (condition: TM vs. control) and a 2-level within-group factor (time interval: 30 days–baseline vs. 60 days–30 days). Effects of both the between-subject and within-subject factors were computed using one-way ANOVA and repeated measures ANOVA models, respectively. If indicated, robust tests were chosen for interpretation, and the results were checked against non-parametric tests.

Prevalences of probable PTSD in the control and TM groups were analyzed within each group and between the two groups. Prevalences were based on PCL-5 sum scores using the cutoff score of 31.

## RESULTS

### Participant demographics

Participant demographics for the total sample and both the TM and control groups are displayed in Table 1.

There was no significant difference in age between groups ( $t [69.08] = 1.22, p = 0.226$ ), however the groups significantly differed in distribution of sex ( $z = 2.77, p = 0.006$ ) and prevalence of probable PTSD at baseline ( $z = 2.68, p = 0.014$ ).

Table 1

**Participant Demographics and Baseline Prevalence of Probable PTSD Measured with the PCL-5 Scale and Using a Cutoff Score of 31**

Item	TM Group ( <i>n</i> = 40)	Control Group ( <i>n</i> = 40)	Total ( <i>N</i> = 80)
<b>Age (N)</b>	<i>M</i> = 40.22 <i>SD</i> = 17.80	<i>M</i> = 36.87 <i>SD</i> = 11.94	<i>M</i> = 38.57 <i>SD</i> = 15.19
5-20 years	17.5% (7)0	2.5% (1)	10.0% (8)
21-30 years	12.5% (5)0	27.5% (11)	20.0% (16)
31-40 years	17.5% (7)0	32.5% (13)	25.0% (20)
41-50 years	27.5% (11)	27.5% (11)	27.5% (22)
51-60 years	5.0% (2)	5.0% (2)	5.0% (4)
61-70 years	5.0% (6)0	2.5% (1)	8.8% (7)
71-76 years	5.0% (2)	2.5% (1)	3.8% (3)
<b>Gender (N)</b>			
Female	75.5% (31)	47.5% (19)	62.5% (50)
Male	22.5% (9)0	52.2% (21)	37.5% (30)
<b>Probable PTSD (N)</b>			
PTSD (PCL ≥ 31)	60.0% (24)	32.5% (13)	46.3% (37)
no PTSD (PCL < 31)	40.0% (16)	67.5% (27)	53.8% (43)

### Effects of the TM program on self-reported PTSD and depression symptom severity

Table 2 contains the means and standard deviations of the PCL-5, IES-R, and BDI-II sum scores.

Mixed ANOVA models yielded highly significant interaction effects between the time and group factors

on all outcomes: PCL-5 ( $F[2, 156] = 23.02, p < 0.001$ , partial  $\eta^2 = .23$ ), IES-R ( $F[2, 156] = 27.50, p < 0.001$ , partial  $\eta^2 = .26$ ), and BDI-II (Greenhouse-Geisser  $F[1.68, 131.30] = 14.88, p < 0.001$ , partial  $\eta^2 = .16$ ). Figures 1, 2, and 3 depict the encountered pattern of results for the PCL-5, IES-R, and BDI-II sum scores, respectively.

Table 2

Means and Standard Deviations of PCL-5, IES-R, and BDI-II Sum Scores. Control Group n = 40, TM Group n = 40, Total Sample N = 80

Time	Condition	PCL-5		IES-R		BDI-II	
		M	SD	M	SD	M	SD
Baseline	Control	25.25	15.70	23.58	14.26	14.43	8.10
	TM	32.38	17.06	30.70	14.60	13.73	9.67
	Total	28.81	16.68	27.14	14.78	12.08	9.12
30 days	Control	24.55	22.02	23.50	18.17	12.30	14.35
	TM	13.85	8.57	14.58	11.27	6.18	4.81
	Total	19.20	17.45	19.04	15.68	9.24	11.07
60 days	Control	29.33	26.07	29.43	20.10	18.53	22.67
	TM	5.40	6.89	7.13	8.78	3.30	3.62
	Total	17.36	22.45	18.28	19.06	17.86	17.86

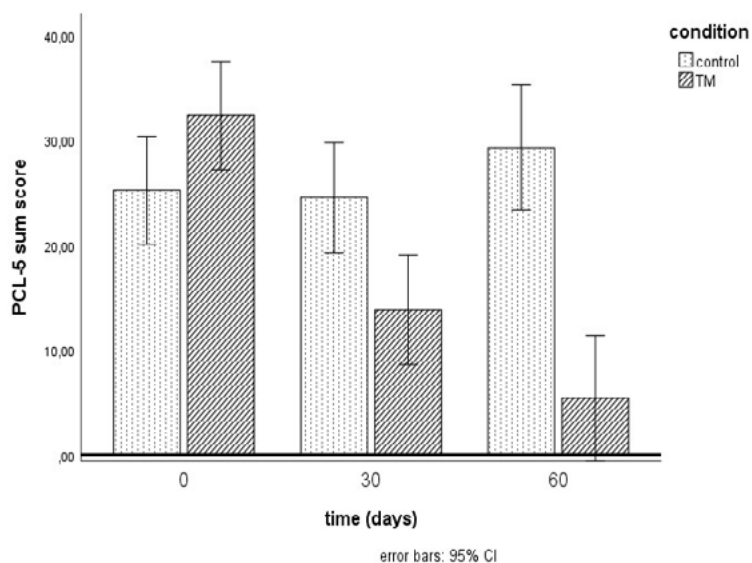


Figure 1. Changes in PTSD symptom severity, assessed with the PCL-5 scale, by treatment group: Comparison of the TM and control groups on mean PCL-5 sum scores after 0, 30, and 60 days.

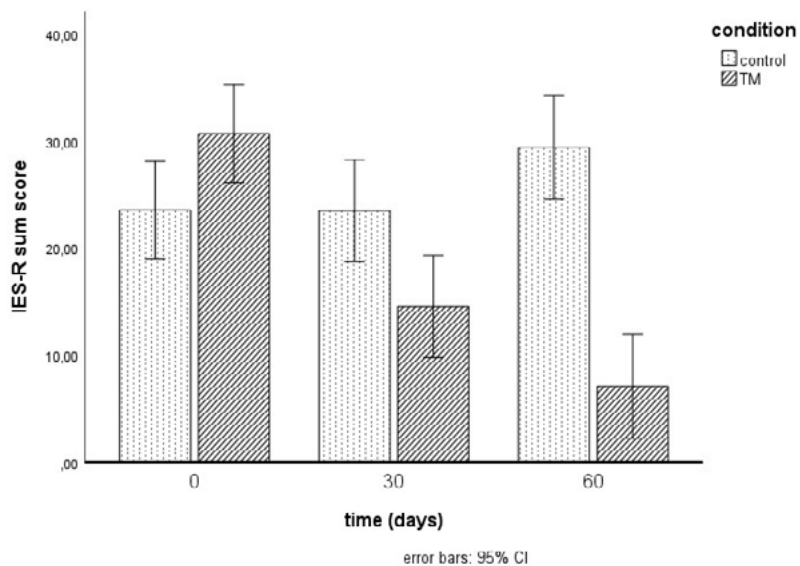


Figure 2. Changes in PTSD symptom severity, assessed with the IES-R scale, by treatment group: Comparison of the TM and control groups on mean IES-R sum scores after 0, 30, and 60 days.

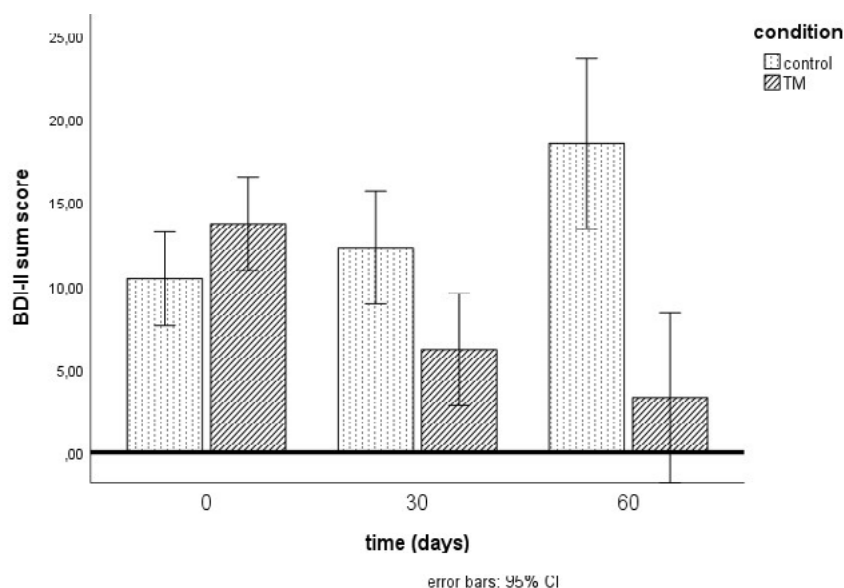


Figure 3. Changes in depression symptom severity, assessed with the BDI-II scale, by treatment group: Comparison of the TM and control groups on mean BDI-II sum scores after 0, 30, and 60 days.

With all outcomes, the requirement of variance homogeneity was not given consistently: PCL-5 ( $F_s[1, 78]$  between 1.10 and 55.44,  $p_s$  between .296 and  $<0.001$ ), IES-R ( $F_s[1, 78]$  between 0.26 and 33.76,  $p_s$  between .610 and  $<0.001$ ), BDI-II ( $F_s[1, 78]$  between 1.48 and 73.79,  $p_s$  between 0.228 and  $<.001$ ). Since Box-Cox transformation

of variables featuring heteroscedasticity was not successful in all instances, follow-up analyses were conducted using robust and non-parametric procedures.

Tables 3 and 4 display the differences in mean sum scores between the control and TM groups, and within each group.

Table 3

**Mean PCL-5, IES-R, and BDI-II Sum Score Differences Between the Control and TM Groups.  $p$ -values are Bonferroni-corrected**

Time	PCL-5		IES-R		BDI-II	
	$\Delta$ (95% CI)	$p$	$\Delta$ (95% CI)	$p$	$\Delta$ (95% CI)	$p$
Baseline	7.13 (-0.18, 14.30)	0.056	7.13 (0.70, 13.55)	0.030	3.30 (-0.67, 7.27)	0.102
30 days	-10.70 (-18.14, -3.26)	0.005	-8.93 (-15.65, -2.20)	0.010	-6.13 (-10.89, -1.36)	0.012
60 days	-23.96 (-32.41, -15.44)	$<0.001$	-22.30 (-29.21, -15.40)	$<0.001$	-15.25 (-22.43, -8.00)	$<0.001$

Table 4

**Mean PCL-5, IES-R, and BDI-II Sum Score Differences within the Control and TM Groups.  $p$ -values are Bonferroni-corrected**

Time	PCL-5		IES-R		BDI-II	
	$\Delta$ (95% CI)	$p$	$\Delta$ (95% CI)	$p$	$\Delta$ (95% CI)	$p$
<b>Control</b>						
0-30 days	-0.70 (-7.95, 6.55)	1.00	-0.08 (-6.60, 6.65)	1.00	1.88 (-2.88, 6.63)	1.00
30-60 days	4.78 (-2.92, 12.47)	0.398	5.93 (-0.76, 12.61)	0.099	6.23 (0.51, 11.94)	0.028
0-60 days	4.08 (-4.74, 12.89)	0.785	5.85 (-1.54, 13.28)	0.169	8.10 (1.15, 15.05)	0.017
<b>TM</b>						
0-30 days	-18.53 (-25.77, -11.28)	$<0.001$	-16.13 (-22.65, -9.60)	$<0.001$	-7.55 (-12.30, -2.80)	$<0.001$
30-60 days	-8.45 (-16.14, -0.76)	0.026	-7.45 (-14.13, -0.77)	.024	-2.88 (-8.59, 2.84)	0.667
0-60 days	-26.98 (-35.79, -18.16)	$<0.001$	-23.58 (-30.96, -16.19)	$<0.001$	-10.43 (-17.38, -3.47)	$<0.001$

On mean PCL-5 sum scores, the control and TM groups differed significantly after 30 days (Welch's  $F[1, 50.53] = 8.20, p = 0.006$ ), and after 60 days (Welch's  $F[1, 44.42] = 31.49, p < 0.001$ ). At both post-tests, the TM group reported less PTSD symptoms than the control group [ $\Delta s = -10.70$  [95% CI -18.14 to -3.26] and  $-23.96$  [95% CI -32.41 to -15.44], Bonferroni-corrected  $ps = 0.005$  and  $< 0.001$ ].

Kruskal-Wallis tests confirmed these results ( $\chi^2s[1] = 4.09$  and  $26.72, ps = 0.043$  and  $< 0.001$ ). Within the control group, reported PTSD symptom severity did not significantly change over time ( $F[2, 78] = 0.83, p = 0.439$ , partial  $\eta^2 = 0.02$ ). Within the TM group, there were significant changes (Greenhouse-Geisser  $F[2, 55.95] = 74.60, p < 0.001$ , partial  $\eta^2 = 0.66$ ), less PTSD symptoms were reported at both post-tests ( $\Delta s = -18.53$  [95% CI -25.77 to -11.28] and  $-8.45$  [95% CI -16.14 to -0.76], Bonferroni-corrected  $ps < 0.001$  and  $= 0.026$ ). This pattern of results was confirmed by Friedman tests for both the control group ( $\chi^2[2] = 0.17, p = 0.920$ ) and the TM group ( $\chi^2[2] = 52.55, p < 0.001$ ).

On mean IES-R sum scores, the control and TM groups differed significantly at baseline (Welch's  $F[1, 77.96] = 4.87, p = 0.030$ ), after 30 days [Welch's  $F[1, 65.14] = 6.97, p = 0.010$ ], and after 60 days (Welch's  $F[1, 53.34] = 41.34, p < 0.001$ ). Compared to the control group, the TM group reported more PTSD symptoms at the beginning ( $\Delta = 7.13$  [95% CI .70 to 13.55],  $p = 0.030$ ) but less PTSD symptoms at the post-tests ( $\Delta s = -8.93$  [95% CI -15.65 to -2.20] and  $-22.30$  [95% CI -29.21 to -15.40], Bonferroni-corrected  $ps = 0.010$  and  $< 0.001$ ). Kruskal-Wallis tests showed significant differences only at baseline ( $\chi^2[1] = 5.10, p = 0.024$ ) and after 60 days [ $\chi^2[1] = 24.68, p < 0.001$ ]. Within the control group, reported PTSD symptoms did not change with time ( $F[2, 78] = 2.07, p = 0.133$ , partial  $\eta^2 = 0.05$ ). Within the TM group, reported PTSD symptom severity changed significantly over time ( $F[2, 78] = 62.96, < 0.001$ ,

partial  $\eta^2 = .62$ ) and was lower at both post-tests ( $\Delta s = -16.13$  [95% CI -22.65 to -9.60] and  $-7.45$  [95% CI -14.13 to -0.77], Bonferroni-corrected  $ps < 0.001$  and  $= 0.024$ ). Friedman tests confirmed these results for both the control group ( $\chi^2[2] = 0.96, p = 0.618$ ) and the TM group ( $\chi^2[2] = 50.92, p < 0.001$ ).

On mean BDI-II sum scores, the control and TM groups differed significantly after 30 days (Welch's  $F[1, 47.67] = 6.55, p = 0.014$ ) and after 60 days (Welch's  $F[1, 40.99] = 17.59, p < 0.001$ ). The TM group reported less depression symptoms than the control group at both post-tests ( $\Delta s = -6.13$  [95% CI -10.89 to -1.36] and  $-15.23$  [95% CI -22.45 to -8.00], Bonferroni-corrected  $ps = 0.012$  and  $< 0.001$ ). Kruskal-Wallis tests showed significant differences only after 60 days ( $\chi^2[1] = 7.06, p = 0.008$ ). Within the control group, there was a significant effect of the time factor on reported depression symptom severity (Greenhouse-Geisser  $F[2, 63.09] = 3.66, p = 0.040$ , partial  $\eta^2 = 0.09$ ), reported symptoms increased between the 30 and 60 days post-tests ( $\Delta = 6.23$  [95% CI .51 to 11.94], Bonferroni-adjusted  $p = 0.028$ ). Within the TM group, reported depression symptom severity significantly changed over time (Greenhouse-Geisser  $F[2, 49.54] = 34.00, p < 0.001$ , partial  $\eta^2 = 0.47$ ), less depression symptoms were reported after 30 days ( $\Delta = -7.55$  [95% CI -12.30 to -2.80], Bonferroni-corrected  $p < .001$ ). Friedman tests yielded similar results for both the control group ( $\chi^2[2] = 0.73, p = 0.696$ ) and the TM group ( $\chi^2[2] = 42.53, p < 0.001$ ).

#### *Effects of the TM program on self-reported PTSD and depression symptom change*

Table 5 contains the means and standard deviations of the PCL-5, IES-R, and BDI-II change scores. Mixed ANOVA models showed a highly significant effect of the group factor on all outcomes: PCL-5 ( $F[1, 78] = 37.11, p < 0.001$ , partial  $\eta^2 = 0.32$ ), IES-R ( $F[1, 78] = 47.50, p < 0.001$ , partial  $\eta^2 = 0.38$ ), BDI-II ( $F[1, 78] = 21.26, p < 0.001$ , partial  $\eta^2 = 0.21$ ).

Table 5

#### Means and Standard Deviations of PCL-5, IES-R, and BDI-II Change Scores. Control Group n = 40, TM Group n = 40, Total Sample N = 80

Time Interval	Condition	PCL-5		IES-R		BDI-II	
		M	SD	M	SD	M	SD
Baseline – 30 days	Control	-0.70	21.33	-0.06	19.12	1.86	14.70
	TM	-18.54	15.70	-16.12	14.23	-7.55	9.26
	Total	-9.61	20.69	-8.10	18.59	-2.84	13.10
30 days – 60 days	Control	4.78	26.69	5.92	21.44	6.23	20.48
	TM	-8.45	8.84	-7.45	11.70	-2.88	4.16
	Total	-1.84	20.85	-0.76	18.44	1.68	15.38

There was a significant effect of the time factor on PCL-5 ( $F[1, 78] = 4.97, p = 0.029$ , partial  $\eta^2 = 0.06$ ) and IES-R change scores ( $F[1, 78] = 5.38, p = 0.023$ , partial  $\eta^2 = 0.07$ ), but it barely missed significance with

BDI-II change scores ( $F[1, 78] = 3.92, p = 0.051$ , partial  $\eta^2 = 0.05$ ). Figures 4, 5, and 6 depict the identified pattern of results for the PCL-5, IES-R, and BDI-II change scores, respectively.

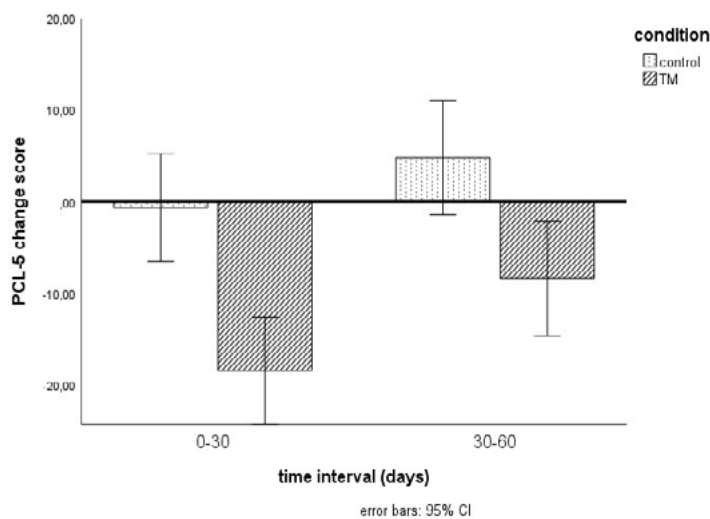


Figure 4. PTSD symptom change, assessed with the PCL-5 scale, by treatment group: Comparison of the TM and control groups on mean PCL-5 change scores for the 0-30 days and 30-60 days intervals.

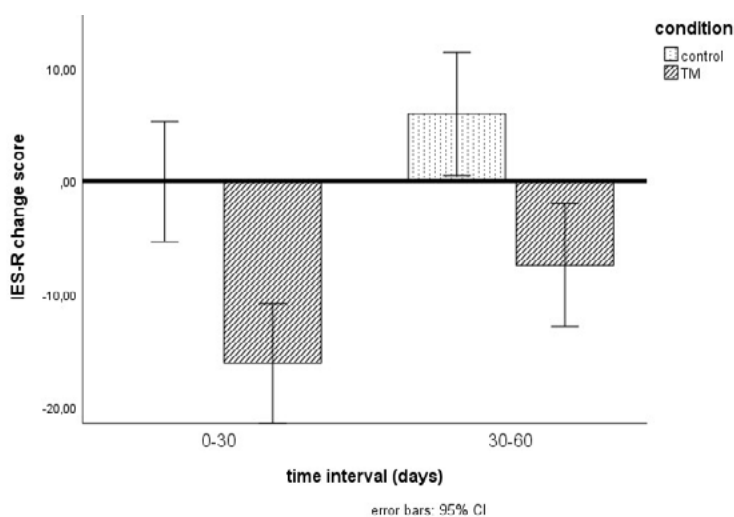


Figure 5. PTSD symptom change, assessed with the IES-R scale, by treatment group: Comparison of the TM and control groups on mean IES-R change scores for the 0-30 days and 30-60 days intervals.

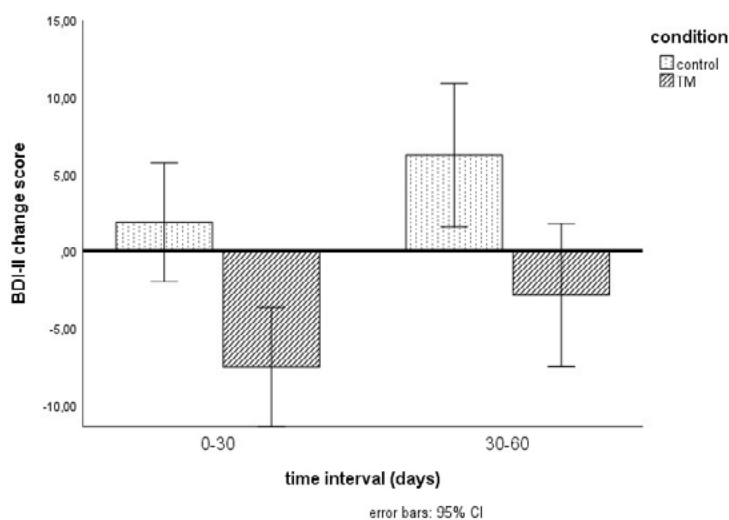


Figure 6. Depression symptom change, assessed with the BDI-II scale, by treatment group: Comparison of the TM and control groups on mean BDI-II change scores for the 0-30 days and 30-60 days intervals.

Again, the requirement of variance homogeneity was not consistently met: PCL-5 ( $F_s[1, 78] = 3.03$  and  $23.69$ ,  $ps = 0.086$  and  $< .001$ ), IES-R ( $F_s[1, 78] = 2.45$  and  $10.74$ ,  $ps = 0.121$  and  $0.002$ ), BDI-II ( $F_s[1, 78] = 6.52$  and  $32.50$ ,  $ps = 0.013$  and  $< 0.001$ ), so follow-up

analyses were conducted using robust and non-parametric procedures.

Tables 6 and 7 display the differences in mean change scores between the control and TM groups, and within each group.

Table 6

**Mean PCL-5, IES-R, and BDI-II Change Score Differences Between the Control and TM Groups. p-values are Bonferroni-corrected**

Time	PCL-5		IES-R		BDI-II	
	$\Delta$ (95% CI)	$p$	$\Delta$ (95% CI)	$p$	$\Delta$ (95% CI)	$p$
0-30 days	-17.83 (-26.16, -9.49)	<0.001	-16.05 (-23.55, -8.55)	<0.001	-9.23 (-14.89, -3.96)	<0.001
30-60 days	-13.23 (-22.08, -4.37)	0.004	-13.38 (-21.07, -5.68)	<0.001	-9.10 (-15.68, -2.52)	0.007

Table 7

**Mean PCL-5, IES-R, and BDI-II Change Score Differences Within the Control and TM Groups. p-values are Bonferroni-corrected**

Time	PCL-5		IES-R		BDI-II	
	$\Delta$ (95% CI)	$p$	$\Delta$ (95% CI)	$p$	$\Delta$ (95% CI)	$p$
Control	5.46 (-4.34, 15.29)	0.270	6.00 (-2.91, 14.91)	0.184	4.35 (-2.07, 10.77)	0.181
TM	10.06 (0.26, 19.89)	0.004	8.68 (-0.23, 17.58)	0.056	4.68 (-1.72, 11.09)	0.151

On mean PCL-5 change scores, the control and TM groups differed significantly within the 0-30 days interval (Welch's  $F[1, 71.68] = 18.12$ ,  $p < 0.001$ ) and 30-60 days interval (Welch's  $F[1, 47.46] = 8.85$ ,  $p = 0.005$ ). For both time intervals, the TM group reported a greater amount of PTSD symptom change than the control group ( $\Delta_s = -17.83$  [95% CI -26.16 to -9.49] and  $-13.23$  [95% CI -22.08 to -4.37], Bonferroni-corrected  $ps < 0.001$  and  $= 0.004$ ). Kruskal-Wallis tests confirmed these results for both time intervals ( $\chi^2_s[1] = 15.92$  and  $9.08$ ,  $ps < 0.001$  and  $= 0.003$ ). Within the control group, there was no difference in PTSD symptom change with time ( $F[1, 39] = 0.76$ ,  $p = 0.389$ , partial  $\eta^2 = 0.02$ ). Within the TM group, reported change of PTSD symptoms differed in both time intervals ( $F[1, 39] = 11.22$ ,  $p = 0.002$ , partial  $\eta^2 = 0.22$ ), reported symptom reduction was more pronounced during the initial 30 days ( $\Delta = 10.08$  [95% CI .26 to 19.89], Bonferroni-corrected  $p = 0.44$ ). These results were confirmed by Friedman tests for both the control group ( $\chi^2[1] = 1.68$ ,  $p = 0.194$ ) and the TM group ( $\chi^2[1] = 10.57$ ,  $p < 0.001$ ).

On mean IES-R change scores, the control and TM groups differed significantly within the 0-30 days interval (Welch's  $F[1, 72.06] = 18.12$ ,  $p < 0.001$ ) and 30-60 days interval (Welch's  $F[1, 60.33] = 11.99$ ,  $p < 0.001$ ). The TM group reported a greater amount of PTSD symptom change than the control group for both time intervals ( $\Delta_s = -16.05$  [95% CI -23.55 to -8.55] and  $-13.38$  [95% CI -21.07 to -5.68], Bonferroni-corrected  $ps < 0.001$ ). Kruskal-Wallis tests yielded similar results ( $\chi^2_s[1] = 13.28$  and  $9.26$ ,  $ps < .001$  and  $= 0.002$ ). Within the control

group, there was no difference in reported PTSD symptom change ( $F[1, 39] = 1.27$ ,  $p = 0.267$ , partial  $\eta^2 = 0.03$ ). Within the TM group, there was a significant difference ( $F[1, 39] = 6.47$ ,  $p = 0.015$ , partial  $\eta^2 = 0.13$ ), reported symptom reduction was greater within the initial 30 days ( $\Delta = 8.68$  [95% CI -.23 to 17.58]), but this difference barely failed significance in the pairwise comparisons (Bonferroni-adjusted  $p = 0.056$ ). Friedman tests showed similar results for both the control group ( $\chi^2[1] = .40$ ,  $p = 0.527$ ) and the TM group ( $\chi^2[1] = 4.90$ ,  $p = 0.027$ ).

On mean BDI-II change scores, the control and TM groups differed significantly within the 0-30 days interval (Welch's  $F[1, 65.72] = 11.77$ ,  $p < 0.001$ ) and 30-60 days interval (Welch's  $F[1, 42.22] = 7.59$ ,  $p = 0.009$ ). The TM group displayed greater change in depression symptoms during both time intervals ( $\Delta_s = -9.43$  [95% CI -14.89 to -3.96] and  $-9.10$  [95% CI -15.68 to -2.52], Bonferroni-corrected  $ps < 0.001$  and  $= 0.004$ ). Kruskal-Wallis tests confirmed these results for both time intervals ( $\chi^2_s[1] = 8.07$  and  $4.85$ ,  $ps = 0.004$  and  $0.028$ ). Within the control group, changes in reported depression symptoms did not significantly differ ( $F[1, 39] = 1.04$ ,  $p = 0.314$ , partial  $\eta^2 = 0.03$ ). Within the TM group, reported symptom changes differed significantly ( $F[1, 39] = 8.37$ ,  $p = 0.006$ , partial  $\eta^2 = 0.18$ ), the reduction of symptoms slowed down after the initial 30 days ( $\Delta = 4.68$  [95% CI -1.74 to 11.09]) but this effect failed to reach significance in the pairwise comparisons (Bonferroni-adjusted  $p = 0.151$ ). Friedman tests yielded similar results for both the control group ( $\chi^2[1] = 2.08$ ,  $p = 0.150$ ) and the TM group ( $\chi^2[1] = 11.31$ ,  $p < 0.001$ ).

### *Effects of the TM program on the prevalence of probable PTSD*

Table 8 shows the prevalence of probable PTSD, measured with the PCL-5 scale and using a cutoff score of 31, for both the control and TM groups at baseline, at 30 days, and at 60 days.

Within the control group, PTSD prevalence did not change significantly during the course of the study

( $z = 0.83$ ,  $p = 0.405$ ). Within the TM group, PTSD prevalence dropped significantly after 30 days ( $z = -4.80$ ,  $p < 0.001$ ). After 60 days, no subject in the TM group scored above the cutoff anymore. While at baseline, PTSD prevalence was significantly lower in the control group ( $z = 2.47$ ,  $p = 0.014$ ), after 30 days and after 60 days, the TM group featured significantly less probable PTSD ( $z_s = -2.92$  and  $-3.94$ ,  $p_s = 0.003$  and  $< 0.001$ ).

Table 8

### Prevalence of Probable PTSD in the Control and TM Groups, Measured with the PCL-5 scale and Using a Cutoff of 31

Condition	Baseline	30 Days	60 Days
<b>Control Group (n = 40)</b>			
PTSD (n)	32.5% (13)	25.0% (10)	32.5% (13)
no PTSD (n)	67.5% (27)	75.0% (30)	67.5% (27)
<b>TM Group (n = 40)</b>			
PTSD (n)	60.0% (24)	2.5% (1)	– (0)
no PTSD (n)	40.0% (16)	97.5% (39)	100.0% (40)

## DISCUSSION

The results suggest that refugees who regularly practiced the TM program experienced a significant reduction of PTSD and depression symptoms within two months after taking up the practice.

The decrease in reported symptom severity was highly significant at the 30-day post-test, and remained significant at the 60-day post-test for PTSD but not for depression; however depression symptoms continued to decrease. The latter finding may be explained by the fact that at baseline, subjects in the TM group on average reported substantial symptoms of PTSD but only mild symptoms of depression, so that a significant reduction of symptoms could be expected only for PTSD. The decrease in reported symptoms of both PTSD and depression was significantly stronger during the initial 30 days after starting the TM practice, suggesting that TM is a rapid-acting treatment. Moreover, the TM program also seems to be highly effective in improving the condition of PTSD, as the rate of subjects who scored above the PCL-5 cutoff of 31, indicating probable PTSD, dropped from 60% at the baseline test to 2.5% at the 30-day post-test, and to 0% at the 60-day post-test.

Previous research indicated that the practice of TM significantly reduced symptoms of depression at a 3-month and 4-month post-test, respectively [14, 24]. The results of the current study are in line with these findings; however since the design included two post-tests at 30 days and 60 days, it could be shown that the effects of the TM program set in quickly, as the most substantial reduction of reported symptoms occurred within 30 days after taking up TM practice already. Studies also showed that the TM program significantly alleviated posttraumatic stress across various samples, with post-test intervals ranging from 10 days up to 6 months [2, 4, 5, 7, 15, 18, 23, 25, 26, 29, 30, 32, 36]. The current results confirm these findings, and in line with studies featuring more

than one post-test, it was found that the effects of the TM program set in quickly and the strongest reduction of reported symptoms was measured at the first post-test. As in previous studies, subject compliance with TM practice was high, and no adverse effects were reported.

The findings furthermore imply that the differences in reported symptom severity between the TM and control groups at the 30 and 60-day post-tests can be ascribed to the effect of the TM program. After 30 days, subjects in the TM group experienced significantly less symptoms of both PTSD and depression in comparison to the control group, although the control group had reported slightly, albeit mostly non-significantly stronger symptoms initially. After 60 days, the differences between the two groups were highly significant, as subjects in the TM group experienced very little symptoms, whereas the control group remained mostly unchanged.

A surprising finding was the increase in depression symptoms in the control group. An explanation might be that the refugees increasingly suffered from the ongoing war in Ukraine and the fact that they were away from their home country which they would not have intended to leave otherwise. All three hypotheses were confirmed with regard to PTSD, but depression symptom reduction in the TM group within the 30 to 60-day interval failed to reach significance.

### *Study Limitations*

**Internal Validity.** The validity of the results may be impaired by the rather small sample size. Although the potentially confounding variable of time, such that the passing of time alone might have an effect on experienced symptom severity independent of the TM practice, was controlled for by the sampling of a control group, unfortunately the control group did not match the TM group in distribution of sex and prevalence of probable PTSD at baseline measurement. On all outcome measures, the control group scored slightly higher initially. However,

these differences were significant only with the IES-R scale. This may have to do with the fact that under the given circumstances, it was not possible to perfectly randomize the distribution of subjects to the conditions, so that individuals who experienced stronger symptoms may have been more likely to start the TM program.

The findings might further be affected by the fact that subjects were accepted to the study without a criterion for minimum symptom severity at baseline; however, the inclusion of subjects with low experience of symptoms would rather have resulted in underestimating the effect of the TM program. The effects that are significant or even highly significant thus contribute to the notion that the TM program is effective in symptom reduction.

A probable confounding variable not controlled for was the housing situation of subjects, or changes in housing situation during their participation in the study. Some lived in the local refugee hostels, whereas others had found accommodation in the private homes of German residents. However, this effect may have been prevalent in both groups and therefore less likely to influence the findings.

Although neither the control group nor the TM group received psychological treatment, there may have been a stabilizing effect of the group and one-on-one check-up meetings which were scheduled every week or two weeks for subjects in the TM group only. Since subjects in the control group did not learn the TM program, there was no need for such weekly meetings. The attendance of the check-up meetings alone may have evoked a notion of being taken care of and thus positively affected subjects who learned the TM program. This probable confounding cannot be ruled out.

Finally, the fact that there was a kind of intervention at all for subjects in the TM group, whereas the control group did not receive any intervention, may have had a favourable effect on subjects in the TM group due to positive expectations. This possibility cannot be ruled out either.

**External Validity.** The generalization of the findings is limited by the small sample size. Further research is needed to determine whether the findings can be replicated with a larger sample of Ukrainian refugees in Germany, with Ukrainian refugees in other countries, or with refugees of different nationality and cultural background.

## CONCLUSIONS

The quick and effective treatment of PTSD and depression is an urgent issue for the countries that have received Ukrainian refugees, as well as for Ukraine itself, given the large number of Ukrainians displaced by the war and the ongoing acts of war in Ukraine which will probably lead to an additional flow of refugees. Another concern is the provision of treatment to a vast number of people within a short amount of time.

Altogether, the findings suggest that regular practice of the TM program is effective to significantly reduce both PTSD and depression symptoms within as little as 30 days, and may even lead to a recovery from the clinical condition after a period of two months, without any additional psychological treatment. The conduct of future studies is therefore warranted to determine whether the TM program may serve as a viable addition or even an alternative to existing treatment options, how it proves successful with other mental health conditions and psychological wellbeing, and how stable the effects of the TM practice turn out to be over time.

**Perspectives for further research.** Further studies should be conducted in larger samples of Ukrainian refugees in order to confirm the reproducibility and robustness of the observed effects of the Transcendental Meditation program on symptoms of posttraumatic stress disorder and depression. It is also advisable to use more methodologically balanced group allocation procedures to minimize baseline differences between comparison groups. Future research should include longer follow-up periods to assess the stability of the therapeutic effects over time and should examine the influence of potentially confounding factors, including housing conditions, the intensity of additional interpersonal support during follow-up, and baseline symptom severity. It would also be appropriate to evaluate the applicability of this approach in Ukrainian refugees residing in other host countries, as well as in other trauma-exposed populations with different sociocultural backgrounds.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

The study was approved by the Ethical Approval Commission at Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. The trial was conducted in Lübeck, Northern Germany, from May to September 2022 and involved a non-invasive intervention. Participation in the study was voluntary. Before enrollment, participants received information about the study procedures and the Transcendental Meditation program and independently decided whether to take part in the study.

## FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

Financial support for Transcendental Meditation training was provided by the Stiftung Mehr Transzendenz and the Sozialpsychologische Geflüchteten Selbsthilfe association in Germany.

The authors declare no conflict of interest.

### *Acknowledgement*

Funding for Transcendental Meditation training was provided by the Stiftung Mehr Transzendenz and the Sozialpsychologische Geflüchteten Selbsthilfe association in Germany.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Didukh M.L.<sup>A, D, E, F</sup>Freytag K.<sup>B, D, F</sup>Lunov V.Ye.<sup>A, C, D, E, F</sup>**Maksymenko S.D.**<sup>A, E, F</sup>Rudenko Ya.V.<sup>D, E, F</sup>

## REFERENCES

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Bandy, C. L., Dillbeck, M. C., Sezibera, V., Taljaard, L., Wilks, M., Shapiro, D., de Reuck, J., & Peycke, R. (2020). Reduction of PTSD in South African university students using Transcendental Meditation practice. *Psychological Reports*, 123(3), 725-740. <https://doi.org/10.1177/0033294119828036>
- Barnes, V. A., & Orme-Johnson, D. W. (2012). Prevention and treatment of cardiovascular disease in adolescents and adults through the Transcendental Meditation program: A research review update. *Current Hypertension Reviews*, 8(3), 227-242. <https://doi.org/10.2174/157340212803530411>
- Barnes, V. A., Rigg, J. L., & Williams, J. J. (2013). Clinical case series: Treatment of PTSD with Transcendental Meditation in active duty military personnel. *Military Medicine*, 178(7), e836-e840. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-12-00426>
- Barnes, V. A., Monto, A., Williams, J. J., & Rigg, J. L. (2016). Impact of Transcendental Meditation on psychotropic medication use among active duty military service members with anxiety and PTSD. *Military Medicine*, 181(1), 56-63. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-14-00333>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). BDI-II: Beck Depression Inventory-II manual (2nd ed.). Psychological Corporation.
- Bellehsen, M., Stoycheva, V., Cohen, B. H., & Nidich, S. (2022). A pilot randomized controlled trial of Transcendental Meditation as treatment for posttraumatic stress disorder in veterans. *Journal of Traumatic Stress*, 35(1), 22-31. <https://doi.org/10.1002/jts.22665>
- Ben-Ezra, M., Goodwin, R., Leshem, E., & Hamama-Raz, Y. (2023). PTSD symptoms among civilians being displaced inside and outside Ukraine during the 2022 Russian invasion. *Psychiatry Research*, 320, 115011. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.115011>
- Blevins, C. A., Weathers, F. W., Davis, M. T., Witte, T. K., & Domino, J. L. (2015). The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and initial psychometric evaluation. *Journal of Traumatic Stress*, 28(6), 489-498. <https://doi.org/10.1002/jts.22059>
- Bovin, M. J., Marx, B. P., Weathers, F. W., Gallagher, M. W., Rodriguez, P., Schnurr, P. P., & Keane, T. M. (2016). Psychometric properties of the PTSD Checklist for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition (PCL-5) in veterans. *Psychological Assessment*, 28(11), 1379-1391. <https://doi.org/10.1037/pas0000254>
- Brady, K. T., Killeen, T. K., Brewerton, T., & Lucerini, S. (2000). Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(Suppl. 7), 22-32.
- Cassano, P., & Fava, M. (2002). Depression and public health: An overview. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 849-857. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00304-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00304-5)
- Creamer, M., Bell, R., & Failla, S. (2003). Psychometric properties of the Impact of Event Scale-Revised. *Behaviour Research and Therapy*, 41(12), 1489-1496. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2003.07.010>
- Elder, C., Nidich, S., Moriarty, F., & Nidich, R. (2014). Effect of Transcendental Meditation on employee stress, depression, and burnout: A randomized controlled study. *The Permanente Journal*, 18(1), 19-23. <https://doi.org/10.7812/TPP/13-102>
- Herron, R. E., & Rees, B. (2018). The Transcendental Meditation program's impact on the symptoms of post-traumatic stress disorder of veterans: An uncontrolled pilot study. *Military Medicine*, 183(1-2), e144-e150. <https://doi.org/10.1093/milmed/usx059>
- IBM Corp. (2022). IBM SPSS Statistics for Windows (Version 29.0). <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>
- Johnson, R. J., Antonaccio, O., Botchkovar, E., & Hobfoll, S. E. (2022). War trauma and PTSD in Ukraine's civilian population: Comparing urban-dwelling to internally displaced persons. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 57(9), 1807-1816. <https://doi.org/10.1007/s00127-021-02176-9>
- Kang, S. S., Erbes, C. R., Lambert, G. J., Thuras, P., Spohnheim, S. R., Polusny, M. A., Moran, A. C., Van Voorhis, A. C., & Lim, K. O. (2018). Transcendental meditation for veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 10(6), 675-680. <https://doi.org/10.1037/tra0000346>

19. Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Post-traumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 1048-1060. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950240066012>
20. Lunov, V. (2022). 2022 Ukrainian refugee crisis: What Europeans should know about religiosity and mentality of IDP Ukrainians: Research proposals. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4069793>
21. Lunov, V., Yevlanova, E., & Pishchanskaya, O. (2022). The models of categorizing attributes of the hardiness & cognitive and emotional states of social deprived IDPs and host population in Ukraine. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4123282>
22. Mosiichuk, V., Tkach, B., & Lunov, V. (2022). Ethno-cultural features of mental health and psychosomatic risks of Ukrainians in the conditions of a full-scale Russian invasion. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4269203>
23. Nidich, S., O'Connor, T., Rutledge, T., Duncan, J., Compton, B., Seng, A., & Nidich, R. (2016). Reduced trauma symptoms and perceived stress in male prison inmates through the Transcendental Meditation program: A randomized controlled trial. *The Permanente Journal*, 20(4), 16-007. <https://doi.org/10.7812/TPP/16-007>
24. Nidich, S., Rainforth, M. V., Haaga, D. A. F., Hagelin, J., Salerno, J. W., Travis, F., Tanner, M., Gaylord-King, C., Grosswald, S., & Schneider, R. H. (2009). A randomized controlled trial on effects of the Transcendental Meditation program on blood pressure, psychological distress, and coping in young adults. *American Journal of Hypertension*, 22(12), 1326-1331. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.184>
25. Nidich, S., Seng, A., Compton, B., O'Connor, T., Salerno, J. W., & Nidich, R. (2017). Transcendental Meditation and reduced trauma symptoms in female inmates: A randomized controlled study. *The Permanente Journal*, 21, 16-008. <https://doi.org/10.7812/TPP/16-008>
26. Nidich, S., Mills, P. J., Rainforth, M., Heppner, P., Schneider, R. H., Rosenthal, N. E., Salerno, J., Gaylord-King, C., & Rutledge, T. (2018). Non-trauma-focused meditation versus exposure therapy in veterans with post-traumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, 5(12), 975-986. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30384-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30384-5)
27. Priebe, S., Matanov, A., Janković Gavrilović, J., McCrone, P., Ljubotina, D., Knežević, G., Kucukalić, A., Frančisković, T., & Schützwohl, M. (2009). Consequences of untreated posttraumatic stress disorder following war in former Yugoslavia: Morbidity, subjective quality of life, and care costs. *Croatian Medical Journal*, 50(5), 465-475. <https://doi.org/10.3325/cmj.2009.50.465>
28. Radell, M. L., Hamza, E. A., & Moustafa, A. A. (2020). Depression in post-traumatic stress disorder. *Reviews in the Neurosciences*, 31(7), 703-722. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0006>
29. Rees, B., Travis, F., Shapiro, D., & Chant, R. (2013). Reduction in posttraumatic stress symptoms in Congolese refugees practicing Transcendental Meditation. *Journal of Traumatic Stress*, 26(2), 295-298. <https://doi.org/10.1002/jts.21790>
30. Rees, B., Travis, F., Shapiro, D., & Chant, R. (2014). Significant reduction in posttraumatic stress symptoms in Congolese refugees within 10 days of Transcendental Meditation practice. *Journal of Traumatic Stress*, 27(1), 112-115. <https://doi.org/10.1002/jts.21883>
31. Roberts, B., Makhshvili, N., Javakhishvili, J., Karachevskyy, A., Kharchenko, N., Shpiker, M., & Richardson, E. (2019). Mental health care utilisation among internally displaced persons in Ukraine: Results from a nation-wide survey. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 28(1), 100-111. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000385>
32. Rosenthal, J. Z., Grosswald, S., Ross, R., & Rosenthal, N. (2011). Effects of Transcendental Meditation in veterans of Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom with posttraumatic stress disorder: A pilot study. *Military Medicine*, 176(6), 626-630. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-10-00254>
33. Savenkova, I., Didukh, M., Ruda, N., & Khazratova, N. (2019). Differentiation of time characteristics in subjects with depressive states. *Electronic Journal of General Medicine*, 16(3), em141. <https://doi.org/10.29333/ejgm/109436>
34. So, K.-T., & Orme-Johnson, D. W. (2001). Three randomized experiments on the longitudinal effects of the Transcendental Meditation technique on cognition. *Intelligence*, 29(5), 419-440. [https://doi.org/10.1016/S0160-2896\(01\)00070-8](https://doi.org/10.1016/S0160-2896(01)00070-8)
35. Tkach, B., & Lunov, V. (2022). Overcoming the psychological consequences of the war in Ukraine: Ensuring security for Europe. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4116375>
36. Yoshimura, M., Kurokawa, E., Noda, T., Hineno, K., Tanaka, Y., Kawai, Y., & Dillbeck, M. C. (2015). Disaster relief for the Japanese earthquake-tsunami of 2011: Stress reduction through the Transcendental Meditation technique. *Psychological Reports*, 117(1), 206-216. <https://doi.org/10.2466/02.13.PR0.117c11z6>
37. Wang, Y.-P., & Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: A comprehensive review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35(4), 416-431. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>
38. Weathers, F. W., Litz, B. T., Keane, T. M., Palmieri, P. A., Marx, B. P., & Schnurr, P. P.

(2013). The PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) [Measurement instrument]. National Center for PTSD. <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-sr/ptsd-checklist.asp>

39. Weiss, D. S., & Marmar, C. R. (1996). The Impact of Event Scale-Revised. In J. P. Wilson & T. M. Keane (Eds.), *Assessing psychological trauma and PTSD* (pp. 399-411). Guilford Press.

## Резюме

### РЕДУКЦІЯ ПРОЯВІВ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ ТА ДЕПРЕСІЇ У УКРАЇНСЬКИХ БІЖЕНЦІВ, ЯКІ ПРАКТИКУЮТЬ ТРАНСЦЕНДЕНТАЛЬНУ МЕДИТАЦІЮ

Микола Л. Дідух<sup>1</sup>, Катаріна Фрейтаг<sup>2</sup>, Віталій Є. Луньов<sup>3,4</sup>, **Сергій Д. Максименко**<sup>4</sup>, Ярослава В. Руденко<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського, м. Одеса, Україна

<sup>2</sup>Соціально-психологічна асоціація самодопомоги біженців, м. Любек, Німеччина

<sup>3</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>4</sup>Інститут психології імені Г. С. Костюка Національної академії педагогічних наук України, м. Київ, Україна

<sup>5</sup>Український державний університет імені М. П. Драгоманова, м. Київ, Україна

**Вступ.** Після повномасштабного вторгнення Росії в Україну суттєво зросла потреба в доступних, швидкодіючих і немедикаментозних підходах до корекції симптомів посттравматичного стресового розладу та депресії в українських біженців. Одним із таких потенційних підходів є програма трансцендентальної медитації.

**Мета.** Оцінити ефективність програми трансцендентальної медитації щодо зменшення симптомів посттравматичного стресового розладу та депресії в українських біженців, які перебували в Німеччині.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 80 українських біженців: 40 осіб основної групи, які практикували трансцендентальну медитацію протягом 60 днів, і 40 осіб контрольної групи без такої практики. Вираженість симптомів посттравматичного стресового розладу оцінювали за шкалами PCL-5 та IES-R, симптомів депресії – за шкалою BDI-II на початку дослідження, через 30 і 60 днів. Для аналізу результатів застосовано параметричні та непараметричні статистичні методи.

**Результати.** Уже через 30 днів в основній групі встановлено статистично значуще зниження симптомів посттравматичного стресового розладу та депресії порівняно з вихідним рівнем. Частка осіб із імовірним посттравматичним стресовим розладом зменшилася з 60,0% до 2,5%, а через 60 днів у цій групі не залишилося жодного учасника з показниками вище діагностичного порога. На 30-й і 60-й день основна група мала статистично значуще кращі показники за шкалами PCL-5, IES-R та BDI-II порівняно з контрольною групою. У контрольній групі істотного зменшення симптомів посттравматичного стресового розладу не виявлено, тоді як наприкінці спостереження симптоми депресії мали тенденцію до посилення.

**Висновки.** Регулярна практика трансцендентальної медитації асоціюється зі швидким і статистично значущим зменшенням симптомів посттравматичного стресового розладу та депресії в українських біженців. Програма може розглядатися як перспективний допоміжний або альтернативний немедикаментозний підхід у системі психосоціальної підтримки, однак потребує подальшого вивчення на більших вибірках.

**Ключові слова:** посттравматичний стресовий розлад, депресія, українські біженці, трансцендентальна медитація, психосоціальна підтримка

Received: 17.12.2025

Accepted: 9.02.2026

## ANALYSIS OF REPEAT LOWER LIMB REVASCULARISATION FAILURES IN PATIENTS WITH CHRONIC LIMB ISCHAEMIA

Yurii M. Hupalo<sup>1</sup>, Yaroslav M. Annyshynets<sup>1</sup>, Andriy O. Golyachenko<sup>3</sup>, Oleksandr A. Holiachenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

### Abstract

**Introduction.** The natural course of the disease in intermittent claudication and critical limb ischaemia differs significantly, which is an important factor in choosing a treatment strategy.

**Aim.** To analyse the clinical outcomes of unsuccessful primary and repeat revascularisation in patients with chronic limb ischaemia following reocclusion of the reconstructed arterial segment, and to evaluate the outcomes of lower limb amputations.

**Materials and methods.** A retrospective analysis was performed of the treatment outcomes of 119 patients with occlusive-stenotic lesions of the lower limb arteries who underwent open and endovascular interventions for revascularisation in chronic limb ischaemia over a 2-year period. In 103 (86.5%) patients, reocclusion of the reconstructed segment developed in the postoperative period, which necessitated repeated revascularisation or amputation. Two groups were formed: the first consisted of 17 patients after primary revascularisation who underwent amputation due to the absence of ischaemia regression; the second consisted of 31 patients after repeated revascularisation who, despite the intervention, developed progressive ischaemia requiring amputation. An analysis was performed of the timing and level of amputations, the frequency of complications, and the influence of concomitant pathology.

**Results.** In the group of patients who underwent repeat revascularisation, amputations were more often performed at a later date: more than 1 year in 29% of cases compared to 5.8% in the group of primary interventions. The main causes of limb loss after repeat reconstructions were shunt thrombosis, vascular prosthesis infection, false aneurysms, and bleeding. High amputations at the hip level prevailed (59.3%). Diabetes mellitus and cerebrovascular disease were associated with a higher risk of limb loss, but no statistically significant differences between the groups in the frequency of these conditions were found.

**Conclusions.** Repeated revascularisation in cases of arterial reocclusion in patients with chronic limb ischaemia allows amputation to be postponed in some patients and prolongs limb preservation, but is accompanied by a high risk of severe vascular complications, necessitating major amputations. Optimisation of patient selection and choice of revascularisation tactics are key to improving treatment outcomes and limb preservation.

**Keywords:** chronic limb ischaemia, peripheral artery disease, repeat revascularisation, reocclusion, lower limb amputation, critical limb ischaemia, open vascular reconstruction, endovascular interventions

### INTRODUCTION

Peripheral artery disease (PAD), which manifests itself as chronic atherosclerotic occlusive lesions of the lower extremities, remains one of the most pressing problems in modern medicine, affecting more than 230 million people worldwide [1, 2]. The clinical symptoms of PAD can range from mild intermittent claudication to critical limb ischaemia

(CLI) [3]. CLI is the most serious form of this disease and manifests itself as pain in the limbs at rest or tissue necrosis, with the development of ulcers or gangrene, and is observed in about 11% of patients with PAD [4-6].

The natural course of the disease in intermittent claudication and critical limb ischaemia (CLI) differs significantly, which is an important factor in choosing

a treatment strategy. Untreated CLI is associated with a high risk of mortality and the need for major amputations, mainly due to severe ischaemic cardiovascular complications and the risk of developing renal failure. Peripheral artery disease, chronic kidney disease and diabetes mellitus are significant predictors of amputation and mortality. Intermittent claudication usually has a better prognosis, with an annual risk of major amputations of less than 1% [7]. At the same time, for PAD, this figure reaches about 22% and applies to both overall mortality and amputations [8].

According to current clinical guidelines, patients with severe intermittent claudication that does not respond to conservative treatment, as well as most individuals with CLI, are recommended to undergo revascularisation to preserve the limb and improve quality of life [7-10]. The 2024 guidelines from the ESC and ACC/AHA emphasise the importance of an individualised approach to the choice of revascularisation strategy (open or endovascular), taking into account the anatomy of the lesion and the patient's comorbidities.

However, there is a pool of patients who have undergone primary revascularisation but, due to certain factors in the postoperative period, develop complications that cause thrombosis of the reconstructed segment and lead to the risk of amputation as an end-stage complication of CLI.

Given the generally accepted recognition of indications for revascularisation in CLI in modern medical practice, finding an answer to the question of the need for repeat revascularisation in patients at risk of amputation becomes an extremely important task. Current studies indicate that the choice of the optimal revascularisation strategy has a significant impact on the frequency of clinical failures and limb preservation [11, 12].

## AIM

The aim was to evaluate the results of lower limb amputations in patients with chronic limb ischaemia after primary and repeat revascularisation in cases of reocclusion of the reconstructed arterial segment.

## MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at the vascular surgery department of the Kyiv Regional Clinical Hospital in Kyiv. Over a two-year observation period, 120 patients with occlusive-stenotic lesions of the lower limb arteries were included in the study. All patients underwent surgical revascularisation of the arteries of the lower extremities due to chronic limb ischaemia (CLI). In 103 patients (86% of cases included in this study), there were complications in the postoperative period that led to reocclusion of the reconstructed arterial segment and required repeat surgery. In 17 patients (14%), no repeat surgery was performed to restore blood flow in the arteries of the lower extremities.

The study also included patients who came to the medical facility during the study period with a history of primary reconstructive surgery for occlusive-stenotic lesions of the arteries of the lower extremities.

Primary intervention in 92 (77.3%) cases was performed using open surgery, and in 27 (22.7%) cases, radiovascular dilatation (RVD) was performed. Repeat surgery was performed using open surgery in 70 (68%) cases and using XDD in 33 (32%) cases. Among the patients, there were 20 (17%) women and 99 (83%) men, ranging in age from 38 to 87 years.

Endovascular interventions were performed according to recommendations (ESVS 2024) [3]. The study included patients with occlusive-stenotic lesions of the arterial segment of the lower extremities, including patients with diabetes mellitus and cerebrovascular disease (CVD). Given the age category of patients and the prevalence of the disease, ischaemic heart disease (IHD) and hypertension (HT) were not identified as concomitant pathologies.

All patients underwent typical surgical procedures for limb amputation according to the stage of the process, localisation and severity of the lesion.

During thigh amputation, skin-fascial flaps were excised with two semicircular incisions in the upper or middle third of the thigh. The vessels on the thigh were identified, transected, sutured, and ligated. The femur was sawed, the bone debris was processed to smooth the edges, and the N. ischiadicus was transected higher to draw it into the soft tissues, after alcohol-procaine blockade and plastic repair. After haemostasis, a stump was formed and the postoperative wound was sutured layer by layer.

During amputation of the lower leg, skin-fascial flaps were excised with two semicircular incisions in the upper or middle third of the lower leg. The vessels of the lower leg were isolated, transected, sutured and ligated. The tibia and fibula were divided, and the the bone ends were filed to smooth the edges. After haemostasis, a stump was formed, and the postoperative wound was sutured layer by layer.

Interventions at the foot level were characterised by the fact that necrosectomy was performed within the tissues with preserved blood flow once a clear demarcation line had formed. Two semi-circular incisions were made to remove skin and fascial flaps, and the bones of the foot were sawn with a Gigli saw. After haemostasis, a stump was formed and the postoperative wound was sutured layer by layer.

Considering the severity of complications, patients in our study were divided into two groups:

The first group consisted of 17 patients with occlusive-stenotic limb lesions who underwent primary limb revascularisation and lower limb amputation due to the absence of limb ischaemia regression.

The second group consisted of 31 patients with occlusive-stenotic limb lesions who underwent repeated

limb revascularisation and lower limb amputation due to the absence of limb ischaemia regression.

The second group of patients was divided into two homogeneous subgroups according to the method of repeated revascularisation. Subgroup A (27 observations): patients who underwent open surgery; subgroup B (4 observations): patients who underwent endovascular interventions. Table 1 shows the general characteristics of patients in both groups.

The analysis revealed no statistically significant differences between the groups for most baseline indicators. However, in terms of the prevalence of cerebrovascular disease (CVD), the differences were statistically significant ( $p < 0.001$ ), with CVD in group 2A undergoing open surgery occurring in 11.1% of cases, in group 2B undergoing CTA in 0% of cases, and deviations were observed in group 2A – 22% and in group 2B – 0% ( $p > 0.05$  for all indicators except the frequency of CVD and complications) (Table 1).

Table 1

General Characteristics of Patients in Both Groups

Indicator	Type of operation		Level of significance of differences between groups, p	
	Open surgical interventions (n=27)	Endovascular interventions (n=4)		
Age, years	62,5,7±5,8	61,3±4,8	0,875	
Gender	F	7 (25,9%)	3 (75%)	0,316
Chronic limb ischaemia Wifl	II	7 (25,9%)	2 (50%)	0,512
	III	20 (74,1%)	2 (50%)	
	IV	0	0	
Diabetes	A	11(41%)	2 (50%)	0,235
Cerebrovascular diseases	Yes	3 (11,1%)	0	4,055
	No	24 (88,9%)	0	
trophic changes	Yes	27 (100%)	4 (100%)	1,146
	No	0	0	
Complications	Yes	6 (22%)	0	2,064
	No	21(78%)	4 (100%)	

To determine the degree of clinical severity of ischemic limb damage, the Wifl classification was used. Patients who underwent PEA: category 2-2 (50%), category 3-2 (50%). In open surgery, there were 7 patients (25.9%) in category 2 and 20 (74.1%) in category 3.

When planning surgical intervention, patients underwent an examination algorithm that included: physical and laboratory tests, ultrasound Doppler imaging (UDI) using Toshiba Medical Systems Aplio 500, Toshiba Medical Systems Aplio 400, and BK Medical Holding Co. Inc. Pro Focus 2202, taking into account blood flow velocity, usually using a linear transducer with a variable ultrasound frequency of 9-15 MHz; computed tomography (CT) or contrast-enhanced angiography (CEA) Siemens Artis Zee and Philips Alura Xper FD20. After the examination, the location, prevalence and severity of ischaemic damage to the limb were determined.

Exclusion criteria: patients with multi-level arterial damage, popliteal artery aneurysm, and non-atherosclerotic peripheral arterial disease.

## RESULTS

In 4 (3.8%) patients who underwent repeat surgery to restore blood flow in the arteries of the limb in the early postoperative period, limb amputation was performed due to complications: (erosive bleeding – 1, lymphorrhea – 1, prosthesis infection – 1, false aneurysm and shunt thrombosis – 1). In 1 patient (1%) who underwent repeat

surgery to restore blood flow in the arteries of the limb in the long-term postoperative period, a false aneurysm developed, which caused shunt thrombosis, leading to amputation of the limb. Another patient (1%) developed erosive bleeding 2 years after repeat surgery, which also led to amputation. By gender, complications occurred in 6 men (100%) and in no women (0%).

The results obtained in patients who underwent endovascular dilatation and open surgery for occlusive-stenotic lesions of the limb arteries with CVD are shown in Table 2.

Only in 1 case (0.97%) after repeated revascularisation, necrotomy of the distal parts of the foot was performed, and the supporting function of the foot was preserved during the first year of observation. However, due to infection (phlegmon) of the foot, amputation of the lower limb at the level of the shin was performed after a year.

In another 1 (0.97%) case, after repeated surgical revascularisation, the weight-bearing function of the foot was preserved and distal resection of the foot according to Chopart was performed. However, due to the progression of the atherosclerotic process and complications of diabetic angiopathy, after 1 year of observation, amputation of the lower limb at the level of the middle third of the thigh was performed.

Within the above-mentioned groups of patients and levels of amputation, patients with diabetes mellitus and cerebrovascular disease among concomitant diseases were identified (Table 3).

Table 2

## Results of Different Types of Surgical Interventions

Indicator	Type of operation		Level of significance of differences between groups, p
	Repeat surgical interventions, (n=31)	Primary surgical interventions, (n=17)	
Up to 1 month	4 (12,9%)	8 (47,1%)	1,410
Up to 1 year	18 (58,1%)	8 (47,1%)	0,520
More than 1 year	9 (29%)	1 (5,8%)	0,835
Level of amputation			
Foot	7 (25,9%)	2 (50%)	0,617
Lower leg	4 (14,8%)	1 (25%)	0,219
Thigh	16 (59,3%)	1 (25%)	0,060

Table 3

## Distribution of Patients with Concomitant Diseases by Level of Amputation

Level of amputation	First group					Second group				
	DM	CVD	MI	Other concomitant conditions	DM +	DM	CVD	MI	Other concomitant conditions	DM +
Foot	2			3	1	2		1	3	2
Lower leg	2			3		2		1	1	1
Thigh	1			4	1	6		1	11	

In the first group, diabetes mellitus was detected in 5 (29.4%) patients, whereas in the second group, diabetes mellitus was diagnosed in 10 (32.3%) patients ( $t = 0.115$ ), which is not a statistically significant difference. Patients with diabetes mellitus who had a history of acute cerebrovascular accident (CVA) or myocardial infarction (MI) were detected in 2 (11.8%) cases in the first observation group, whereas in the second observation group, there were 3 (9.7%) such patients ( $t = 0.073$ ), which was also not statistically significant. Patients who had other concomitant diseases, such as chronic kidney disease, hypertension, and others, accounted for 10 (58.8%) cases in the first observation group and 15 (48.3%) cases in the second observation group, which ( $t = 0.519$ ) is not statistically significant and shows the statistical homogeneity of the study groups.

In terms of lower limb amputation timing in the first observation group, amputation was performed in 8 (47.1%) cases within the first month of observation, in 8 (47.1%) cases within the first year, and in 1 (5.8%) case after more than 1 year following endovascular dilatation (see Table 2).

In the second observation group, amputation was performed within the first month in 4 (12.9%) cases, within the first year in 18 (58.1%) cases, and more than one year in 9 (29%) cases, respectively. Taking into account the time of limb preservation in the second group from the first visit to amputation within 1 month, there were 2 (6.4%) patients, within 1 year 10 (32.3%) patients, and more than 1 year 19 (61.3%) patients.

The period between the first surgical intervention and repeated revascularisation of the lower limb due to reocclusion of the arteries in patients in the second

observation group was: up to 1 month of observation – 9 (29%) patients, up to 1 year – 10 (32.3%) patients, and more than 1 year – 12 (38.7%) patients, respectively.

## DISCUSSION

The results of the present study indicate that the absence of regression of limb ischaemia after primary revascularisation should not automatically be interpreted as evidence of futility of further limb-salvage attempts. In the group of patients who underwent repeat revascularisation, amputation was more often shifted to later follow-up intervals, suggesting that restoration of arterial inflow even after reocclusion may prolong the period of tissue viability and provide additional time for a more controlled surgical decision-making process. Such an interpretation is consistent with current concepts, according to which chronic limb-threatening ischaemia represents the most severe clinical manifestation of peripheral artery disease, whereas revascularisation remains the principal strategy for limb preservation in this category of patients [13, 14].

At the same time, the substantial proportion of major amputations observed in the study should be interpreted in the context of the advanced structural severity of arterial disease in these patients. Severe calcification reduces arterial compliance, limits adequate balloon expansion, increases the probability of residual stenosis and flow-limiting dissection, and adversely affects long-term patency. Published data demonstrate that marked calcification and poor infrapopliteal runoff are associated with less favourable endovascular outcomes, while severe femoropopliteal calcification in patients with tissue

loss is linked to worse limb-related results. Therefore, reocclusion after reconstruction in such patients is likely to reflect not only technical failure of the procedure, but also the biological aggressiveness and anatomical complexity of the underlying atherosclerotic process [15, 16].

Another clinically relevant aspect is that the benefit of repeat revascularisation should not be assessed solely through the binary endpoint of limb preservation. Even when major amputation ultimately remains unavoidable, postponement of limb loss may still be clinically meaningful, as it creates additional opportunities for infection control, clearer demarcation of non-viable tissue, optimisation of the patient's general condition, selection of a lower amputation level, and preparation for subsequent rehabilitation. This consideration is particularly important because peripheral artery disease itself is associated with marked deterioration in patient-reported health status, while utility values are even lower in patients who undergo amputation. Accordingly, treatment effectiveness in this population should be interpreted not only in terms of technical patency or repeat intervention rates, but also through its influence on functional recovery and quality of life [17].

## CONCLUSIONS

Chronic limb ischaemia is the most serious form of peripheral artery disease and is associated with a high risk of mortality and the need for major amputations.

Most patients who undergo limb amputation due to the absence of ischaemia regression have a history of primary or repeat revascularisation.

Complications in the early and late postoperative periods after repeat revascularisation (such as aneurysm, shunt thrombosis, prosthesis infection, bleeding) are the main causes leading to further amputation.

Patients with diabetes mellitus and other comorbidities (e.g., cerebrovascular disease) account for a significant proportion of individuals undergoing amputation, although no statistical difference between the primary and repeat revascularisation groups has been found for these indicators.

The timing of amputation varies considerably: in the repeat revascularisation group, follow-up amputations (more than 1 year of follow-up) are more common, indicating a temporary prolongation of limb preservation.

*Prospects for further research* include analysing lower limb preservation in patients with reocclusion of occlusive-stenotic lesions of the lower limb arteries, surgical treatment tactics, and diagnostic algorithms, which can help to obtain additional information and identify clinically important aspects of patients, thereby improving the quality of life and limb preservation in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

Within the scope of the systematic review and meta-analysis, only open public data sources that had previously been published in peer-reviewed scientific journals were used. Since the study did not involve primary data collection or interference in the course of patient treatment, no separate ethical approval was required. At the same time, the authors confirm that the work complies with the ethical principles of scientific integrity, including transparency, accuracy, absence of fabrication or falsification of data, as well as correct formatting of bibliographic references in accordance with the requirements of academic ethics.

*Statement on the use of artificial intelligence.* Artificial intelligence was not used in this work to generate text, analyse data or create images. All content was prepared by the authors, who are fully responsible for its accuracy, originality and compliance with ethical standards.

## FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

This scientific work was carried out as part of the research project «Optimisation of approaches to the provision of specialised medical care to surgical patients using personalised anaesthesiological support» (state registration number: 0125U000315), which is being implemented in 2025-2029. The contractor for this research work is the State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Hupalo Yu. M.<sup>A, B, D, E, F</sup>

Annyshynets Ya. V.<sup>B, C, D</sup>

Golyachenko A. O.<sup>A, C, D, E</sup>

Holiachenko O. A.<sup>B, D, E, F</sup>

## REFERENCES

- Mazzolai, L., Teixido-Tura, G., Lanzi, S., Boc, V., Bossone, E., Brodmann, M., ... Rodriguez-Palomares, J. F. (2024). 2024 ESC guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases: Developed by the Task Force on the Management of Peripheral Arterial and Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery

- (EACTS), the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM). *European Heart Journal*, 45(36), 3538-3700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>.
2. Hicks, C. W., & Veith, F. J. (2024). The new ESVS practice guidelines for intermittent claudication are exactly what we need. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 67(1), 6-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.10.013>.
  3. American College of Cardiology. (2025, June 11). 2024 ACC/AHA/multisociety guideline for the management of lower extremity PAD. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2025/06/10/10/22/2024-acc-aha-multisociety-guideline-for-the-management-of-lower-extremity-pad>.
  4. Farber, A., Menard, M. T., Bonaca, M. P., Bradbury, A., Conte, M. S., Debus, E. S., ... Rosenfield, K. (2024). BEST-CLI International Collaborative: Planning a better future for patients with chronic limb-threatening ischaemia globally. *British Journal of Surgery*, 111(2), znad413. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad413>
  5. Kang, H., Choi, S., Park, Y.-G., Choi, J., & Lim, C. (2024). Risk factors for major lower limb amputation and effect of endovascular revascularization in patients with diabetic foot wound. *Indian Journal of Orthopaedics*, 58(4), 379-386. <https://doi.org/10.1007/s43465-024-01100-y>
  6. Malas, M. B., Hamouda, M., Farber, A., Menard, M. T., Conte, M. S., Rosenfield, K., ... Tuttle, K. R. (2025). Outcomes of chronic limb-threatening ischemia revascularization in patients with chronic kidney disease in the BEST-CLI trial. *Journal of Vascular Surgery*, 81(4), 945-956.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2024.12.128>
  7. Ponukumati, A. S., Krafcik, B. M., Newton, L., Baribeau, V., Mao, J., Zhou, W., ... Goodney, P. P. (2024). Association between tissue loss type and amputation risk among Medicare patients with concomitant diabetes and peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*, 80(5), 1543-1552.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2024.06.019>
  8. Bergman, H. I., Elghazaly, H., Thapar, A., & Davies, A. H. (2022, December 21). Systematic review and meta-analysis of rate of major amputation following endovascular intervention in chronic limb-threatening ischaemia. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.12.20.22283746>
  9. Berchiolli, R., Bertagna, G., Adami, D., Canovaro, F., Torri, L., & Troisi, N. (2023). Chronic limb-threatening ischemia and the need for revascularization. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7), 2682. <https://doi.org/10.3390/jcm12072682>
  10. Gornik, H. L., Aronow, H. D., Goodney, P. P., Arya, S., Brewster, L. P., Byrd, L., ... Wilkins, L. R. (2024). 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS guideline for the management of lower extremity peripheral artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 83(24), 2497-2604. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.013>
  11. Darling, J. D., Guetter, C. R., Caron, E., van Galen, I., Park, J., Marcaccio, C., ... Stangenberg, L. (2025). Validation of BASIL-2 among patients undergoing primary bypass or angioplasty with or without stenting for chronic limb-threatening ischemia. *Journal of Vascular Surgery*, 82(4), 1334-1342.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2025.05.009>
  12. Kodama, A. (2025). Clinical outcomes after revascularization in patients with chronic limb-threatening ischemia. *Annals of Vascular Diseases*, 18(1), 24-00135. <https://doi.org/10.3400/avd.ra.24-00135>
  13. Shamaki, G. R., Markson, F., Soji-Ayoade, D., Agwuegbo, C. C., Bamgbose, M. O., & Tamunoinemi, B.-M. (2022). Peripheral artery disease: A comprehensive updated review. *Current Problems in Cardiology*, 47(11), 101082. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.101082>
  14. Farber, A., & Eberhardt, R. T. (2016). The current state of critical limb ischemia: A systematic review. *JAMA Surgery*, 151(11), 1070-1077. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2018>
  15. de Athayde Soares, R., Matiolo, M. F., Brochado Neto, F. C., Pires, A. P. M., de Almeida, R. D., de Jesus Martins, M., & Sacilotto, R. (2019). Impact of calcification and infrapopliteal outflow on the outcome of endovascular treatment of femoropopliteal occlusive disease. *JRSM Cardiovascular Disease*, 8, 2048004019828941. <https://doi.org/10.1177/2048004019828941>
  16. Lee, H. Y., Park, U. J., Kim, H. T., & Roh, Y. N. (2020). The effect of severe femoropopliteal arterial calcification on the treatment outcome of femoropopliteal intervention in patients with ischemic tissue loss. *Vascular Specialist International*, 36(2), 96-104. <https://doi.org/10.5758/vsi.200005>
  17. Leelathanalerk, A., Piankarnka, N., Srimongkon, P., Chanasopon, S., Phumart, P., Paktipat, P., Saramunee, K., & Phimarn, W. (2024). Quality of life and utility of patients with peripheral artery disease (PAD): A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 14(1), 28823. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80387-1>.

**Резюме****АНАЛІЗ НЕВДАЧ ПОВТОРНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ КІНЦІВКИ**Юрій М. Гупало<sup>1</sup>, Ярослав М. Аннишинець<sup>1</sup>, Андрій О. Голяченко<sup>3</sup>, Олександр А. Голяченко<sup>2</sup><sup>1</sup>Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

**Вступ.** Природний перебіг захворювання при переміжній кульгавості та критичній ішемії кінцівки суттєво різниться, що є важливим фактором при виборі лікувальної стратегії.

**Мета.** Провести аналіз клінічних наслідків неуспішної первинної та повторної реvascularизації у пацієнтів із хронічною ішемією кінцівки в разі реоклюзії реконструйованого артеріального сегмента з оцінкою результатів ампутацій нижньої кінцівки.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 119 пацієнтів з оклюзійно-стенотичним ураженням артерій нижніх кінцівок, яким упродовж 2 років виконували відкриті та ендovasкулярні втручання з метою реvascularизації при хронічній ішемії кінцівки. У 103 (86,5%) хворих у післяопераційному періоді розвинулась реоклюзія реконструйованого сегмента, що зумовило необхідність повторної реvascularизації або виконання ампутації. Сформовано дві групи: перша – 17 пацієнтів після первинної реvascularизації, яким ампутацію виконано через відсутність регресії ішемії; друга – 31 пацієнт після повторної реvascularизації, у яких, незважаючи на втручання, розвинулась прогресуюча ішемія з потребою в ампутації. Проведено аналіз термінів та рівнів ампутацій, частоту ускладнень і вплив супутньої патології.

**Результати.** У групі пацієнтів, яким проведено повторну реvascularизацію, ампутації частіше виконувались у віддалені терміни: понад 1 рік у 29% випадків проти 5,8% у групі первинних втручань. Основними причинами втрати кінцівки після повторних реконструкцій були тромбоз шунта, інфікування судинного протеза, хибні аневризми та кровотечі. Переважали високі ампутації на рівні стегна (59,3%). Цукровий діабет та цереброваскулярна хвороба асоціювалися з більш високим ризиком втрати кінцівки, однак статистично значущих відмінностей між групами за частотою цих станів не виявлено.

**Висновки.** Повторна реvascularизація при реоклюзії артеріального русла у пацієнтів із хронічною ішемією кінцівки дозволяє у частини хворих відтермінувати ампутацію та подовжити період збереження кінцівки, однак супроводжується високим ризиком тяжких судинних ускладнень, що зумовлюють необхідність великих ампутацій. Оптимізація відбору пацієнтів та вибору тактики повторної реvascularизації є ключовими для покращення результатів лікування та збереження кінцівки.

**Ключові слова:** хронічна ішемія кінцівки, захворювання периферичних артерій, повторна реvascularизація, реоклюзія, ампутація нижньої кінцівки, критична ішемія кінцівки, відкриті судинні реконструкції, ендovasкулярні втручання

Received: 2.01.2026

Accepted: 16.02.2026

UDC 616.711-009.7-06:616.89-008.454  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.09>

## PREDICTORS OF PAIN SEVERITY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH LOW BACK PAIN: PILOT STUDY

Kostiantyn V. Volanskyi, Gennadii S. Moskovko, Kateryna V. Ksenchyna, Alla G. Kapitun, Oleksandr A. Nazarchuk, Dmytro V. Dmytriiev

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Vinnytsia, Ukraine

### *Abstract*

**Introduction.** Low back pain is one of the leading causes of disability worldwide and a significant burden on healthcare systems. Despite numerous studies, the mechanisms behind the relationship between clinical, structural, and psychoemotional factors influencing pain intensity and depressive symptoms remain poorly understood.

**Materials and methods.** The study included 32 patients (17 men, 15 women) aged 22-72 years with pain lasting more than 3 months. All participants underwent clinical examinations, MRI to assess intervertebral herniation, and completed the Visual Analogue Pain Scale (VAS) and the PHQ-9 questionnaire to screen for depression. Patients were divided into groups with ( $n = 18$ ) and without ( $n = 14$ ) radicular syndrome. Multiple linear regression analysis was used to identify predictors of pain intensity and depression levels.

**Results.** Multiple regression analysis showed that the level of depressive symptoms ( $\beta = -1.71$ ;  $p = 0.009$ ) and the presence of radicular syndrome ( $\beta = -1.18$ ;  $p = 0.036$ ) were significantly associated with pain intensity. The presence of an intervertebral hernia showed a tendency to increase pain ( $\beta = 2.34$ ;  $p = 0.055$ ). Regarding depression, the presence of a hernia was the only significant factor associated with increased depressive symptoms ( $\beta = 10.64$ ;  $p = 0.007$ ). Comparing groups with and without radicular syndrome did not reveal statistically significant differences in the average pain level.

**Conclusions.** The intensity of low back pain is influenced by a complex interplay of factors, including psychoemotional state and the presence of radicular syndrome, rather than only structural spine changes. These findings highlight the importance of a multidimensional and individualized approach to managing patients with chronic low back pain, considering both clinical and psychoemotional aspects.

**Keywords:** low back pain, predictive factors, depression, hernia, radiculopathy

### INTRODUCTION

Low back pain is one of the leading causes of disability worldwide and represents a significant burden on health systems. Current epidemiological studies estimate the point prevalence of low back pain to be around 7.5%, while the lifetime prevalence is over 80%. Low back pain also accounts for approximately 4% of all emergency department visits [1]. Globally, the number of years lived with disability due to low back pain increased by 54% between 1990 and 2015, largely due to population growth and aging, with the greatest increase in low- and middle-income countries [2]. Among adults, the main risk factors for low back pain include physical activity, smoking, obesity, mental disorders, and low socioeconomic status. An important component

of clinical assessment is also the determination of the impact of pain on patients' daily activities, the presence of temporary disability, and the subjective perception of the connection of pain with professional activities [3]. The etiology of low back pain is multifactorial. One of the leading causes is considered to be intervertebral disc degeneration, which, according to the literature, is associated with approximately 26-42% of cases of low back pain [4, 5]. At the same time, in a significant proportion of patients, the clear structural source of pain remains unclear, which complicates the prediction of the course of the disease and the selection of optimal treatment tactics. It is estimated that in approximately 90% of individuals with low back pain, it is impossible to unambiguously identify a specific anatomical structure as the source of the pain syndrome [6]. In clinical practice,

the timely detection of so-called «red flags» is extremely important – these are signs that may indicate the presence of a serious underlying pathology and require specific or urgent treatment. These include non-mechanical pain with progressive increase, especially at rest or at night, pronounced neurological deficit with impaired function of the pelvic organs, paresthesias in the perineum, significant injuries, unexplained weight loss, history of cancer, fever, and deterioration of the general condition. Additional factors of increased clinical risk are the age of onset of symptoms less than 20 or more than 55 years, the presence of structural deformations of the spine, intravenous drug use, and long-term use of corticosteroids. At the same time, the course of low back pain is largely determined not only by biomedical but also by psychosocial factors. The so-called «yellow flags», which include depression, anxiety, chronic stress, inadequate perceptions of pain, fear of movement, and avoidance of activity, are associated with an increased risk of chronicity of the pain syndrome. Factors related to professional activity and working conditions also play an important role. «Blue flags» include high physical activity, high demands with limited control over the work process, insufficient social support, and low motivation to return to work. In addition, «black flags», reflecting the peculiarities of the organization of medical care, employer policies, and the social insurance system, can further complicate the recovery process and contribute to prolonged disability [7, 8].

In addition to spinal pathology, sources of pain in the lower back or lower extremities can be lesions of the intervertebral disc, facet joints, sacroiliac joint, as well as peripheral nerves. At the same time, the role of peripheral nerve entrapment as a cause of pain has long been underestimated against the background of the dominance of spinal concepts of the origin of pain syndrome, despite the fact that peripheral nerves were among the first anatomical structures studied in the history of pain medicine [9].

In general, comorbidity of chronic pain and depression occurs in more than 60% of patients. Depression in the context of chronic pain is associated with decreased psychological well-being, limitation of daily activities, deterioration of social interactions and overall quality of life. In addition, the presence of depressive symptoms can negatively affect compliance with the treatment regimen and the effectiveness of therapeutic interventions, which emphasizes the need for a multidimensional and individualized approach to the management of these patients [10].

Thus, chronic low back pain is often accompanied by various psychiatric disorders, in particular depression and anxiety, which significantly affect the course of the disease. It has been established that pain and psychoemotional disorders have a two-way relationship: persistent pain increases the risk of developing depressive and anxiety symptoms, while the presence of psychological distress can increase the perception of pain and its intensity. Such an interaction

creates a vicious circle that worsens the functional capacity of patients, increases the risk of chronicity of pain syndrome and reduces quality of life. Additionally, the patient's psychoemotional state can influence the level of activity, motivation for rehabilitation and the ability to effectively cope with daily stresses, which makes the assessment of mental health a key aspect of the comprehensive management of patients with low back pain [11].

Thus, the modern approach to the assessment of low back pain is based on a biopsychosocial model, which involves a comprehensive analysis of clinical, psychological and socio-economic factors. Such an approach is of key importance for predicting the course of the disease, preventing the chronicity of pain and choosing an individualized treatment strategy [12, 13].

## AIM

The aim of our study was to evaluate clinical, psychoemotional and structural factors associated with the intensity of low back pain and the level of depressive symptoms in patients with low back pain, using multivariate regression analysis.

## MATERIALS AND METHODS

### *Participant Characteristics*

Our study included 32 participants, 17 of whom were male and 15 were female. The age of the study participants ranged from 22 to 72 years. The median age was 42 years (95% CI: 38.99-46.01). The relative standard deviation was 30.45%, reflecting moderate age variability in the sample. The D'Agostino-Pearson test confirmed the normality of the age distribution ( $P = 0.228$ ), which allows the use of parametric statistical analysis methods for further comparison. All participants provided written consent to participate in the study. The inclusion criteria for the study were age over 18 years, presence of back pain, duration of symptoms longer than 3 months, absence of spinal surgeries and injuries, and availability of MRI results to assess the presence of hernia (Table 1).

All study participants were divided into two groups depending on the presence of radicular pain syndrome. Group 1 included patients with radicular pain ( $n = 18$ ), while group 2 consisted of individuals without signs of radicular syndrome ( $n = 14$ ). Group 1 was dominated by women, who made up 56.6% of the sample, while the proportion of men was 44.4%. In contrast, group 2 was dominated by men (71.4%), and women made up 28.6% of the participants. The mean age of participants in group 1 was 42.36 years (95% CI: 34.74-49.98), while in group 2 it was 44.43 years (95% CI: 36.38-52.48). Comparative analysis using a paired t-test did not reveal any statistically significant differences between the groups by age ( $t = -0.375$ ;  $DF = 13$ ;  $p = 0.714$ ), indicating that they were comparable in age.

Table 1

## Respondents Characteristics

No	Characteristics	Data
1.	Gender	
	<i>male</i>	17
	<i>female</i>	15
2.	Age	43,2 ± 13,2 years
3.	Average height	172,88 ± 8,68 cm
4.	Average weight	76,44 ± 17,67 kg
5.	Radicular syndrome	
	<i>yes</i>	18
	<i>no</i>	14
6.	Hernia	
	<i>yes</i>	26
	<i>no</i>	6
7.	Obesity	
	<i>yes</i>	8
	<i>no</i>	24
8.	Highly intensive physical activity	
	<i>current</i>	12
	<i>past</i>	10
	<i>no</i>	10

The mean height of participants in group 1 was 170.07 ± 7.58 cm (95% CI: 165.69-174.45), while in group 2 it was 173.00 ± 7.44 cm (95% CI: 168.70-177.30). The detected mean difference between the groups (-2.93 cm) was not statistically significant ( $t = -0.926$ ;  $DF = 13$ ;  $p = 0.371$ ).

The average body weight of participants in group 1 was 74.0 ± 17.13 kg (95% CI: 64.11-83.89), and in group 2, 77.0 ± 15.38 kg (95% CI: 68.12-85.88). Comparative analysis also did not reveal a statistically significant difference between the groups in this indicator (mean difference 3.0 kg;  $t = 0.460$ ;  $DF = 13$ ;  $p = 0.653$ ).

Thus, the formed groups were comparable in terms of basic anthropometric and demographic characteristics, which allows us to correctly assess the impact of radicular pain syndrome on further studied indicators.

#### Interviewing method

The intensity of low back pain we assessed using a visual analogue scale (VAS), where 0 points corresponded to the complete absence of pain, and 10 points to the most pronounced, unbearable pain. The use of the VAS allows for a quantitative assessment of the subjective intensity of pain and is a generally accepted tool in clinical and scientific research [14]. Additionally, detailed information was collected on the nature of pain complaints, their localization, and duration, which was necessary for the correct clinical interpretation of the pain syndrome and for reducing the risk of misinterpretation of its etiology.

In parallel, all participants completed the PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) questionnaire, a validated short tool for screening and quantitative assessment of the severity of depressive symptoms. The questionnaire consists of 9 items that reflect the

main diagnostic criteria for depression and assess symptoms over the past two weeks. Each item is rated on a four-point scale (0-3 points), and the total score ranges from 0 to 27 points. The PHQ-9 is easy to use, has high sensitivity and specificity, and is widely used in clinical practice and scientific research [15].

#### Statistical analysis

Statistical analysis of data was performed using descriptive and inferential statistics. Quantitative indicators were preliminarily checked for compliance with normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Under normal distribution, data were presented as mean and standard deviation ( $M \pm SD$ ) and t-test was used for comparison. Under non-normal distribution, non-parametric Wilcoxon signed-rank test was used. Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies (%).

To assess independent predictors of pain intensity and severity of depressive symptoms, multiple linear regression analysis was used with the introduction of variables into the model. Clinical and demographic variables, in particular pain intensity, depression indicators, presence of radicular syndrome, gender and presence of hernia, were included in the regression models.

The adequacy of regression models was assessed by the coefficient of determination ( $R^2$ ), adjusted coefficient of determination ( $R^2$  adjusted), F-test and standard deviation of residuals. The significance of individual predictors was determined by Student's t-test with the calculation of regression coefficients ( $\beta$ ), standard errors, and partial correlation coefficients ( $r_{\text{partial}}$ ). The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ . All statistical tests were two-sided.

## RESULTS

In order to determine the factors associated with pain intensity as the dependent variable, a multiple linear regression was performed. Table 2 shows the results of the multiple regression analysis of factors associated with pain intensity. It was found that the level of depressive symptoms according to the PHQ-9 scale had a statistically significant negative relationship with the dependent variable ( $\beta = -1.71$ ;  $p = 0.009$ ), as well as the presence of radicular syndrome ( $\beta = -1.18$ ;  $p = 0.036$ ). Gender did not demonstrate a statistically significant effect on pain intensity ( $p = 0.355$ ). The presence of a hernia was positively associated with pain

level, but this relationship only tended to be statistically significant ( $\beta = 2.34$ ;  $p = 0.055$ ). Overall, the regression model was characterized by marginal statistical significance ( $F = 2.51$ ;  $p = 0.066$ ), indicating moderate explanatory power of the model (Table 2).

Table 2 presents the results of the multiple regression analysis of factors associated with the level of depression. Among the studied independent variables, the presence of a hernia was the only factor that demonstrated a statistically significant positive relationship with the level of depression ( $\beta = 10.64$ ;  $p = 0.007$ ), indicating a significant increase in the depression index in patients with hernias.

Table 2

## Multiregression Analysis of the Dependent Variable of Pain on the Studied Factors

Independent variables	Coefficient	Std. Error	rpartial	t	P
(Constant)	5,4508				
phq9	-1,7073	0,6083	-0,4752	-2,807	0,0092
Radicular syndrome	-1,1800	0,5357	-0,3903	-2,203	0,0363
gender	-0,4508	0,4786	-0,1784	-0,942	0,3546
hernia	2,3369	1,1633	0,3606	2,009	0,0547
<b>F-ratio = 2,5062; P= 0,066</b>					

Radicular syndrome, pain intensity, and gender did not have a statistically significant effect on the dependent variable ( $p > 0.05$  for all), although pain showed a tendency to a positive association. Overall, the

regression model was characterized by marginal statistical significance ( $F = 2.49$ ;  $p = 0.067$ ), indicating a moderate explanatory power of the model and the possible role of other factors not included in the analysis (Table 3).

Table 3

## Multiple Regression Analysis of the Dependent Variable of Depression on the Studied Factors

Independent variables	Coefficient	Std. Error	rpartial	t	P
(Constant)	-2,0045				
radicular syndrome	-0,9671	1,7718	-0,1045	-0,546	0,5897
pain	2,2238	1,8091	0,2302	1,229	0,2296
gender	-0,2193	1,6749	-0,02519	-0,131	0,8968
hernia	10,6355	3,6781	0,4863	2,892	0,0075
<b>F-ratio= 2,4936; P= 0,067</b>					

After conducting the multiple regression analysis, the next step of our study was to compare the mean pain intensity according to the VAS results in the group of patients with and without radicular syndrome. For group 2 ( $n = 14$ ), the values ranged from 4 to 7, the mean was  $5.71 \pm 1.33$  (95% CI 4.95-6.48). For group 1 ( $n = 18$ ), the values ranged from 4 to 9, the mean was  $5.33 \pm 1.53$  (95% CI 4.57-6.10). The data distribution was not normal

(D'Agostino-Pearson test,  $P = 0.0056$ ). For group 2, the median of the variable was 6.0 (95% CI: 4.0-7.0; interquartile range: 4-7), for group 1 it was 5.0 (95% CI: 4.0-6.0; interquartile range: 4-6). Paired samples were used for comparison because the data distribution was not normal. The results of the nonparametric Wilcoxon signed-rank test showed that the difference between the groups was not statistically significant ( $P = 0.376$ ) (Figure 1).

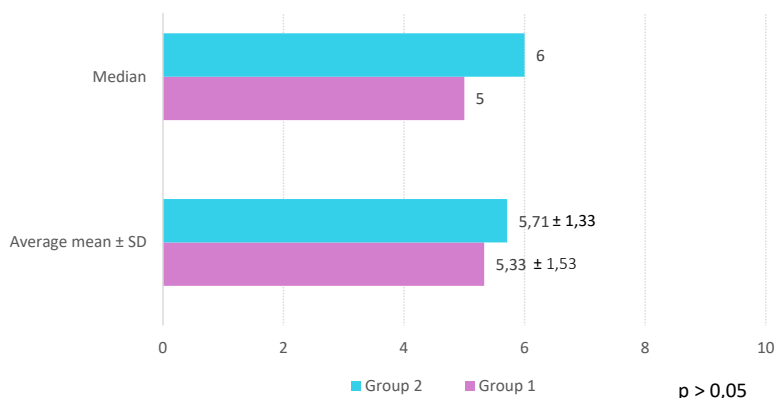


Figure 1. Comparative values of the intensity of pain in the lower back with and without radicular syndrome.

## DISCUSSION

The results of our study emphasize the complexity and multifactorial nature of low back pain. The associations found between depressive symptoms, the presence of radicular syndrome, and pain intensity are consistent with the concept of the biopsychosocial model, which assumes the interaction of physiological, psychological, and social factors in the formation of the pain syndrome. Despite the small sample size, our data demonstrate that the psychoemotional state of patients, in particular the level of depression, may play a key role in the perception and chronicity of pain. In our study, a multiple regression analysis was conducted to examine factors potentially associated with pain intensity in patients with spinal diseases. The model demonstrated moderate explanatory power ( $R^2 = 0.27$ ), indicating the existence of other unaccounted factors that may affect the severity of the pain syndrome.

A systematic review by *Hincapié et al., 2025* shows that mean patient age (30-50 years), increased body mass index, cardiovascular risk factors in women, smoking, and high cumulative occupational exposure to the lumbar spine due to forward bending and manual handling of materials are associated with the development of lumbar disc herniation with radiculopathy [16].

In our study, among the predictors studied, depressive symptoms according to the PHQ-9 and the presence of radicular syndrome were statistically significantly associated with pain intensity. These results are consistent with previous data that emphasize the importance of the patient's psychoemotional state in the formation of pain perception.

In a similar study, a group of Korean researchers, *Park et al., 2018* found that the prevalence of depression was significantly higher in individuals with low back pain (20.3%) than in individuals without it (4.5%). According to the results of multivariate logistic regression analysis, the presence of depression was significantly associated with low back pain (adjusted odds ratio [aOR]: 3.93,  $P < 0.001$ ) [17].

In addition, another study, *Wong et al., 2022* described that among working-age adults and the elderly, anxiety and depression are closely associated with chronic nonspecific low back pain. Psychological distress, in particular anxiety and depression, is associated with persistent or debilitating muscle and back pain in individuals of all ages. Longitudinal studies show that older adults with high baseline depressive symptoms have a doubled risk of developing persistent pain 4 years later, and depression is significantly associated with disabling back pain in patients over 70 years of age [18].

Our results also confirm that high levels of emotional distress increase the risk of chronic pain and disability, with depression being the strongest predictor.

At the same time, the predictive role of depression in maintaining chronic pain, according to longitudinal

studies by *Otero-Ketterer et al., 2022*, is less pronounced compared to cross-sectional studies [19]. An interesting observation in our sample was the negative association of depressive symptoms with pain intensity, which may indicate the influence of compensatory mechanisms or the specificity of the clinical context. The presence of intervertebral hernia showed a tendency to be associated with increased pain intensity, but statistical significance was not reached ( $p = 0.055$ ). This is consistent with clinical observations that disc herniation is often accompanied by pain, but its severity may depend on additional factors, such as inflammatory response or individual sensitivity.

Comparison of groups with and without radicular syndrome showed that the difference in pain intensity was not statistically significant, which emphasizes the complex and multifactorial nature of the pain syndrome, which is determined not only by morphological changes, but also by psychoemotional factors.

The main limitations of the study include the small sample of patients and the lack of control for additional factors that could affect pain intensity (e.g., lifting heavy objects, taking medications). For example, *Zaina et al., 2023* mention risk factors for lumbar disc-related radiculopathy, such as acute trauma, heavy lifting, twisting, bending, driving, smoking, pregnancy, diabetes, body mass index, hypertension, hypercholesterolemia, and family history [20].

## CONCLUSIONS

Multiple regression analysis revealed that depressive symptoms and the presence of radicular syndrome are significantly associated with pain intensity in patients with spinal diseases. In contrast, the patient's gender does not influence pain levels. The presence of an intervertebral hernia shows a tendency to increase pain, and comparing groups of patients with and without radicular syndrome did not reveal statistically significant differences. The findings highlight the multifactorial nature of pain syndrome and the necessity of a comprehensive approach to its assessment, incorporating both clinical and psychoemotional factors.

**Prospects for further research.** Further research should focus on clarifying the causal relationships between psychoemotional factors and pain intensity in patients with spinal disorders. Longitudinal studies with larger samples are needed to evaluate dynamic changes in pain perception and to assess the effectiveness of integrated biopsychosocial treatment strategies.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya.

## FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

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

The authors declare no financial support was received for the research, authorship and/or publication of this article from third-party organizations.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Volanskyi K. V.<sup>B,D</sup>

Moskovko G. V.<sup>A,E</sup>

Ksenchyna K. V.<sup>C,D</sup>

Kapitun A. G.<sup>B,D</sup>

Nazarchuk O. A.<sup>E,F</sup>

Dmytriiev D. V.<sup>A,F</sup>

## REFERENCES

- Kabeer, A. S., Osmani, H. T., Patel, J., Robinson, P., & Ahmed, N. (2023). The adult with low back pain: causes, diagnosis, imaging features and management. *British journal of hospital medicine* (London, England: 2005), 84(10), 1-9. <https://doi.org/10.12968/hmed.2023.0063>
- Hartvigsen, J., Hancock, M. J., Kongsted, A., Louw, Q., Ferreira, M. L., Genevay, S., Hoy, D., Karpainen, J., Pransky, G., Sieper, J., Smeets, R. J., Underwood, M., & Lancet Low Back Pain Series Working Group (2018). What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* (London, England), 391(10137), 2356-2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X)
- George, S. Z., Fritz, J. M., Silfies, S. P., Schneider, M. J., Beneciuk, J. M., Lentz, T. A., Gilliam, J. R., Hendren, S., & Norman, K. S. (2021). Interventions for the Management of Acute and Chronic Low Back Pain: Revision 2021. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, 51(11), CPG1–CPG60. <https://doi.org/10.2519/jospt.2021.0304>
- Corp, N., Mansell, G., Stynes, S., Wynne-Jones, G., Morsø, L., Hill, J. C., & van der Windt, D. A. (2021). Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *European journal of pain* (London, England), 25(2), 275-295. <https://doi.org/10.1002/ejp.1679>
- Mohd Isa, I. L., Teoh, S. L., Mohd Nor, N. H., & Mokhtar, S. A. (2022). Discogenic Low Back Pain: Anatomy, Pathophysiology and Treatments of Intervertebral Disc Degeneration. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 208. <https://doi.org/10.3390/ijms24010208>
- Apeldoorn, A. T., Swart, N. M., Conijn, D., Meerhoff, G. A., & Ostelo, R. W. (2024). Management of low back pain and lumbosacral radicular syndrome: the Guideline of the Royal Dutch Society for Physical Therapy (KNGF). *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 60(2), 292-318. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.24.08352-7>
- Bailly, F., Trouvin, A. P., Bercier, S., Dadoun, S., Deneuille, J. P., Faguer, R., Fassier, J. B., Koleck, M. L., Lassalle, L., Le Vraux, T., Brigitte, L., Petitprez, K., Ramond-Roquin, A., Renard, J. O., Roren, A., Rozenberg, S., Sebire, C., Vuides, G., Rannou, F. O., & Audrey, P. (2021). Clinical guidelines and care pathway for management of low back pain with or without radicular pain. *Joint bone spine*, 88(6), 1052-1057. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105227>
- Premkumar, A., Godfrey, W., Gottschalk, M. B., & Boden, S. D. (2018). Red Flags for Low Back Pain Are Not Always Really Red: A Prospective Evaluation of the Clinical Utility of Commonly Used Screening Questions for Low Back Pain. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 100(5), 368-374. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00134>
- Helm, S., Shirsat, N., Calodney, A., Abd-Elseyed, A., Kloth, D., Soin, A., Shah, S., & Trescot, A. (2021). Peripheral Nerve Stimulation for Chronic Pain: A Systematic Review of Effectiveness and Safety. *Pain and therapy*, 10(2), 985-1002. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00306-4>
- Sanabria-Mazo, J. P., Colomer-Carbonell, A., Gandara-Urrutia, N., Pérez-Sutil, J. M., Noboa-Rocamora, G., Fernández-Vázquez, Ó., Val-Mariano, G., Fontana-McNally, M., Cardona-Ros, G., Feliu-Soler, A., McCracken, L. M., Edo, S., Sanz, A., & Luciano, J. V. (2024). Experiences of patients with chronic low back pain plus comorbid depressive symptoms in a videoconference group acceptance and commitment therapy or behavioral activation treatment for depression: a qualitative study. *Disability and rehabilitation*, 46(21), 5052-5063. <https://doi.org/10.1080/09638288.2023.2298265>
- Zhao, Y., Gong, C., Zhu, P., Guo, S., Lin, Y., Wang, Y., Feng, B., Meng, X., & Wang, Y. (2025). The role of prefrontal cortex in chronic low back pain with comorbid depression: A resting-state fMRI study. *Brain research bulletin*, 229, 111408. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111408>
- Wong, C. K., Mak, R. Y., Kwok, T. S., Tsang, J. S., Leung, M. Y., Funabashi, M., Macedo, L. G., Dennett, L., & Wong, A. Y. (2022). Prevalence, Incidence, and Factors Associated With Non-Specific

- Chronic Low Back Pain in Community-Dwelling Older Adults Aged 60 Years and Older: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of pain*, 23(4), 509-534. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.07.012>
13. Amaral, S., Pássaro, A. C., & Casarotto, R. A. (2023). Effect of the association of continuous shortwave diathermy and Pilates-based exercises on pain, depression, and anxiety in chronic non-specific low back pain: a randomized clinical trial. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 56, e12338. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2023e12338>
  14. Kim, Y. S., Park, J. M., Moon, Y. S., & Han, S. H. (2017). Assessment of pain in the elderly: A literature review. *The National medical journal of India*, 30(4), 203-207. <https://doi.org/10.4103/0970-258X.218673>
  15. Kroenke K. (2021). PHQ-9: global uptake of a depression scale. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 20(1), 135-136. <https://doi.org/10.1002/wps.20821>
  16. Hincapié, C. A., Kroismayr, D., Hofstetter, L., Kurmann, A., Cancelliere, C., Raja Rampersaud, Y., Boyle, E., Tomlinson, G. A., Jadad, A. R., Hartvigsen, J., Côté, P., & Cassidy, J. D. (2025). Incidence of and risk factors for lumbar disc herniation with radiculopathy in adults: a systematic review. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 34(1), 263-294. <https://doi.org/10.1007/s00586-024-08528-8>
  17. Hincapié, C. A., Kroismayr, D., Hofstetter, L., Kurmann, A., Cancelliere, C., Raja Rampersaud, Y., Boyle, E., Tomlinson, G. A., Jadad, A. R., Hartvigsen, J., Côté, P., & Cassidy, J. D. (2025). Incidence of and risk factors for lumbar disc herniation with radiculopathy in adults: a systematic review. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 34(1), 263-294. <https://doi.org/10.1007/s00586-024-08528-8>
  18. Wong, C. K., Mak, R. Y., Kwok, T. S., Tsang, J. S., Leung, M. Y., Funabashi, M., Macedo, L. G., Dennett, L., & Wong, A. Y. (2022). Prevalence, Incidence, and Factors Associated With Non-Specific Chronic Low Back Pain in Community-Dwelling Older Adults Aged 60 Years and Older: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of pain*, 23(4), 509-534. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.07.012>
  19. Otero-Ketterer, E., Peñacoba-Puente, C., Ferreira Pinheiro-Araujo, C., Valera-Calero, J. A., & Ortega-Santiago, R. (2022). Biopsychosocial Factors for Chronicity in Individuals with Non-Specific Low Back Pain: An Umbrella Review. *International journal of environmental research and public health*, 19(16), 10145. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610145>
  20. Zaina, F., Côté, P., Cancelliere, C., Di Felice, F., Donzelli, S., Rauch, A., Verville, L., Negrini, S., & Nordin, M. (2023). A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Persons With Non-specific Low Back Pain With and Without Radiculopathy: Identification of Best Evidence for Rehabilitation to Develop the WHO's Package of Interventions for Rehabilitation. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 104(11), 1913-1927. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.02.022>

## Резюме

### ПРЕДИКТОРИ ТЯЖКОСТІ БОЛЮ ТА ДЕПРЕСІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ БОЛЕМ У ПОПЕРЕКУ: ПІЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Костянтин В. Волянський, Геннадій С. Московко, Катерина В. Ксенчина, Алла Г. Капітун,  
Олександр А. Назарчук, Дмитро В. Дмитрієв

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

**Вступ.** Біль у попереку є однією з провідних причин інвалідності в усьому світі та значним навантаженням на системи охорони здоров'я. Незважаючи на численні дослідження, механізми взаємозв'язку між клінічними, структурними та психоемоційними факторами, що впливають на інтенсивність болю та депресивні симптоми, залишаються недостатньо вивченими.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 32 пацієнти (17 чоловіків, 15 жінок) віком від 22 до 72 років з болем тривалістю понад 3 місяці. Усі учасники пройшли клінічні обстеження, МРТ для оцінки міжхребцевої грижі та заповнили Візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ) та опитувальник PHQ-9 для скринінгу депресії. Пацієнти були розділені на групи з ( $n = 18$ ) та без ( $n = 14$ ) корінцевого синдрому. Для визначення предикторів інтенсивності болю та рівня депресії було використано множинний лінійний регресійний аналіз.

**Результати.** Мультирегресійний аналіз показав, що рівень депресивних симптомів ( $\beta = -1,71$ ;  $p = 0,009$ ) та наявність корінцевого синдрому ( $\beta = -1,18$ ;  $p = 0,036$ ) були суттєво пов'язані з інтенсивністю болю. Наявність міжхребцевої грижі демонструвала тенденцію до посилення болю ( $\beta = 2,34$ ;  $p = 0,055$ ). Щодо депресії, наявність грижі була єдиним значущим фактором, пов'язаним зі збільшенням депресивних симптомів ( $\beta = 10,10,64$ ;  $p = 0,007$ ). Порівняння груп з корінцевим синдромом та без нього не виявило статистично значущих відмінностей у середньому рівні болю.

**Висновки.** На інтенсивність болю в попереку впливає складна взаємодія факторів, включаючи психоемоційний стан та наявність корінцевого синдрому, а не лише структурні зміни хребта. Ці результати підкреслюють важливість багатовимірного та індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів із хронічним болем у попереку, враховуючи як клінічні, так і психоемоційні аспекти.

**Ключові слова:** біль у попереку, прогностичні фактори, депресія, грижа, радикулопатія

Received: 17.12.2025

Accepted: 3.02.2026

UDC 616.147.3-089.819-06:616.14-007.64  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.10>

## COMBINED MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS IN RECURRENT VARICOSE VEIN

Serhii P. Shchukin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>LTD Medical center of phlebology and aesthetic medicine Phlebos, Kyiv, Ukraine

### Abstract

**Introduction.** Chronic venous disease of the lower extremities, particularly recurrent varicose vein disease (RVVD), is frequently complicated by venous leg ulcers. These lesions significantly impair quality of life and remain challenging to manage. Although minimally invasive endovenous techniques are increasingly applied in clinical practice, evidence regarding their role in C6 recurrent disease remains limited.

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of a combined minimally invasive approach for the treatment of active trophic ulcers in patients with recurrent varicose vein disease.

**Materials and methods.** A retrospective cohort analysis included 41 patients with active venous ulcers undergoing secondary interventions for recurrent disease. Treatment consisted of individualized combinations of endovenous laser ablation or radiofrequency ablation, ultrasound-guided foam sclerotherapy, and miniphlebectomy. All patients received standardized compression therapy and local ulcer care using calcium alginate dressings. Clinical outcomes were assessed using VCSS (Venous Clinical Severity Score), VDS (Venous Disability Score), VDSS (Venous Disease Severity Score), and CIVIQ-14 (Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire-14) before and after treatment.

**Results.** Significant improvements were observed across all evaluated parameters. VCSS decreased by 58.8%, VDS by 49.2%, and VDSS by 68.3%. Quality-of-life scores (CIVIQ-14) improved by 42.4%. All changes were statistically significant ( $p < 0.001$ ), with large standardized effect sizes (Cohen's  $d$  from -1.31 to -1.75). The combined approach was associated with effective elimination of reflux sources and ulcer healing in the majority of cases.

**Conclusions.** An anatomically personalized combined minimally invasive strategy appears to be a safe and effective option for managing venous leg ulcers in patients with recurrent varicose vein disease. Further prospective studies are warranted to confirm these findings and to support the development of standardized treatment protocols.

**Keywords:** minimally invasive treatment, endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, sclerotherapy, miniflebectomy

### INTRODUCTION

Chronic venous disease (CVD) of the lower limbs persists as a formidable global health challenge, profoundly diminishing patient quality of life while placing an immense strain on medical resources [1, 2]. A particularly intricate clinical scenario arises with recurrent varicose vein disease (RVVD), which frequently resurfaces following initial interventions and is often further exacerbated by the onset of trophic ulcers [3, 4]. As one of the most severe expressions of CVD, venous leg ulcers (VLUs) are estimated to affect a significant

portion of the adult population, with incidence rates climbing sharply as populations age [5, 6]. These lesions are notoriously resistant to standard therapies and frequently recur, creating both a persistent struggle for the patient and a substantial economic burden on healthcare systems [5, 7].

The etiology and pathogenesis of RVVD are multifactorial, including disease progression, neovascularization, and suboptimal outcomes of previous interventions [4]. The emergence of VLUs in patients with RVD is fundamentally rooted in persistent venous

hypertension. This physiological strain orchestrates a cascade of inflammatory changes and skin damage that eventually culminates in ulceration [8]. For clinicians, managing these recurrences – especially when they are complicated by active wounds – remains a formidable hurdle that requires a highly nuanced approach [2].

As a result, traditional, more invasive surgeries like high ligation and stripping are rapidly making way for more refined, endovenous solutions [9, 10]. Contemporary techniques, ranging from endovenous laser ablation (EVLA) and radiofrequency ablation (REA) to ultrasound-guided foam sclerotherapy (UGFS) and mechanochemical methods, have already established a strong track record of success in resolving superficial venous insufficiency. These minimally invasive tools allow for targeted treatment with significantly less trauma, offering a more effective path for patients struggling with the complexities of RVVD [2, 11, 12]. Moreover, these methods are also applied in the treatment of VLUs, where they contribute to ulcer healing and prevention of recurrence [5, 13]. Evidence suggests that great saphenous vein ablation improves healing and reduces recurrence of VLUs in patients with post-thrombotic syndrome [14]. The efficacy of EVLA has also been demonstrated in improving outcomes for trophic ulcers in chronic venous insufficiency [15].

In complex cases of RVVD with VLUs, a combined approach is often required [9, 10]. This may involve a combination of thermal ablation, sclerotherapy, miniphlebectomy, and other adjunctive techniques to eliminate reflux sources and treat skin changes [9, 11, 12]. The aim of such integrated management is not only reflux elimination but also acceleration of ulcer healing, pain reduction, and improvement of patients' overall quality of life [6].

Even though minimally invasive treatments for varicose veins have advanced tremendously, there is still a clear shortage of evidence concerning their use in recurrent cases complicated by VLUs. While the general success of endovenous methods is well-established, we still lack a definitive, standardized protocol for choosing the right technique when a recurrence occurs alongside active ulceration [4]. This specific gap in our current understanding makes further, more targeted research essential for developing the reliable treatment strategies these patients need.

## AIM

To evaluate the efficacy and safety of a combined minimally invasive approach for the management of trophic ulcers in patients with RVVD of the lower extremities.

## MATERIALS AND METHODS

*Study design.* This was a single centre, single operator, retrospective cohort study of patients with recurrent varicose veins of the lower limbs presenting with active venous leg ulcers (CEAP C6).

*Eligibility criteria. Inclusion.* Adults with symptomatic recurrent varicose veins and open trophic ulcers (clinical class C6r according to the 2020 CEAP update). *Exclusion.* Acute deep vein thrombosis, uncontrolled local infection, pregnancy, decompensated cardiopulmonary disease, or inability to complete follow up.

*Patients.* Between 2020 and 2024, 41 consecutive patients underwent secondary interventions for recurrent disease complicated by trophic ulceration and were included in the analysis. Baseline characteristics are summarised in Table 1.

Table 1

### Consecutive Patients Underwent Secondary Interventions for RVVD Complicated by Trophic Ulceration

Variable	Value
Age, years (mean $\pm$ SD)	56.85 $\pm$ 11.43
Age range, years	30-76
Female, n (%)	28 (68.3)
Male, n (%)	13 (31.7)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (mean $\pm$ SD)	31.76 $\pm$ 6.19
BMI range, kg/m <sup>2</sup>	20.2-44.9
Time since first intervention, years – median [IQR]	11 [7-25]
Time since first intervention, years – range	1-50
Time since first intervention, years – mean $\pm$ SD	16.1 $\pm$ 11.9

\*Note. «Time since first intervention» is presented as median [IQR] and range; the mean  $\pm$  SD is also reported for completeness.

*Prior interventions.* The surgical history of the patient cohort reflected the ongoing challenge of managing RVVD, with 32 patients having previously undergone conventional open venectomy, while others had been treated with EVLA – 3 cases, RFA – 3 cases, or miniphlebectomy – 3 cases. The presence of such recurrences following primary interventions highlights the

persistent difficulty in achieving long-term hemodynamic stability in advanced venous disease.

Clinical assessment and duplex ultrasound mapping. To establish a rigorous baseline for our study, all participants underwent a standardized clinical evaluation that confirmed an active CEAP C6 status. We utilized

several validated instruments – specifically the Venous Clinical Severity Score, the venous disability score (VDS), venous disease severity score (VDSS), and the CIVIQ-14 quality-of-life questionnaire – to quantify the degree of functional impairment and clinical severity in each case. This evaluation was integrated with meticulous duplex ultrasound mapping, which remains the fundamental diagnostic step for identifying the specific anatomical sources of pathological reflux and guiding the planning of subsequent interventions.

Spectral Doppler settings included an insonation angle  $< 60^\circ$ , 2 mm sample volume, low wall filter, and sweep speed sufficient for accurate timing of reflux. Provocative manoeuvres were: Valsalva or cough at the saphenofemoral junction (SFJ); distal manual compression-release for superficial trunks/tributaries; active calf raises at the saphenopopliteal junction (SPJ)/small saphenous vein; targeted compression for perforators; and proximal thigh compression (or Valsalva) for deep veins. Reflux was defined as a duration of at least 0.5 s in superficial segments, 0.35-0.5 s in perforating veins, and 1.0 s or longer in the deep venous system. All measurements were obtained in orthostasis with minimal probe pressure.

*Interventional strategy.* Management was minimally invasive and tailored to the anatomic distribution of reflux and the individual risk profile. All procedures were performed in an office based surgical suite under tumescent local anaesthesia with continuous ultrasound guidance.

EVLA. Diode laser (Biolitec Ceralas) with the ELVeS® Radial® 2ring Pro fiber.

– power 6-7 W; automated pullback 0.7 mm/s; typical linear endovenous energy density (LEED) 70-90 J/cm.

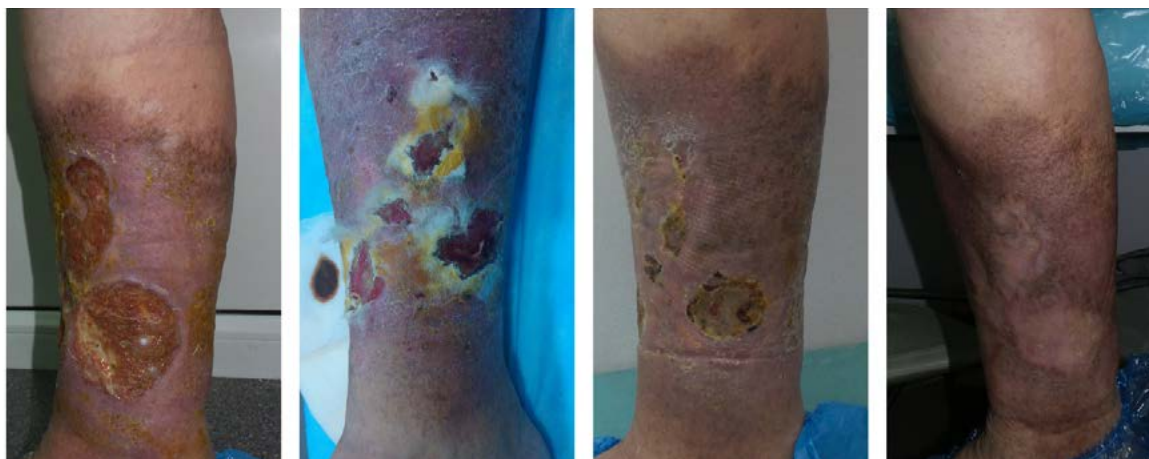
– REA. Closure Fast catheter; heating cycle 20 s at 120 °C.

– UGFS. Polidocanol 1-3%, 1-3 mL per injection; foam prepared by Tessari or double syringe technique (~ 1 mL sclerosant with 2-3 mL air, agitated 20-30 times). UGFS was used specifically for varicoangiomatosis and varices located within areas of induration.

– Miniphlebectomy. Excision of tributaries through micro incisions (Varady technique) performed only outside the zone of induration.

Compression therapy (primarily class II, escalated to class III when indicated) was initiated on day I and continued until stable epithelialisation.

*Local ulcer care and adjunctive pharmacotherapy.* Topical management of venous leg ulcers was based on calcium alginate dressings, adjusted according to the phase of healing (Figure 1). All patients received a venoactive agent – micronised purified flavonoid fraction – in standard dosing. Peri-operative thrombotic risk was stratified using the Caprini score; individuals at increased risk received pharmacologic thromboprophylaxis with anticoagulants in prophylactic doses for an individualised duration.



**Figure 1.** Application of calcium alginate dressings as part of local wound management in a patient with a large venous leg ulcer. Sequential images illustrate the dressing effect on wound bed preparation and subsequent healing.

*Endpoints. Primary endpoints.* 1) Duplex confirmed occlusion or absence of reflux in the treated segment; 2) ulcer closure (complete epithelialisation); 3) serious adverse events (EHIT  $> II$ , deep vein thrombosis, pulmonary embolism, full-thickness burns, clinically relevant neuropathy). *Secondary endpoints.* Change from baseline to the first post-treatment visit in VCSS, VDS, VDSS, and CIVIQ 14, and the need for re-intervention.

*Statistical analysis.* Statistical analyses were performed in R (version 4.3.x; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Continuous variables are presented as mean  $\pm$  SD or median [IQR] (distribution assessed by the Shapiro-Wilk test). Categorical variables are reported as n (%). Pre- versus post-treatment comparisons for VCSS, VDS, VDSS, and CIVIQ 14 used paired t tests or Wilcoxon signed rank tests as appropriate;

effect sizes were expressed as Cohen's *d*z with 95% confidence intervals. For categorical data, comparisons were performed using the chi-square test or, when appropriate, Fisher's exact test. Statistical significance was defined at a two-sided *p* level of 0.05.

## RESULTS

Combinations of reflux sources were detected on duplex ultrasonography (Table 2). Categories were non-mutually exclusive.

Table 2

### Duplex Ultrasound-Identified Sources of Reflux (n = 41)

Segment	n (%)
Great saphenous vein (GSV)	30 (73.2)
Small saphenous vein (SSV)	25 (61.0)
Anterior accessory saphenous vein (AASV)	9 (22.0)
Calf perforators	29 (70.7)
Thigh perforators	5 (12.2)
Varicoangiomatosis at the SFJ	8 (19.5)
Total reflux sources	106 (258.5)

Note: Categories were non-mutually exclusive. A total of 106 reflux sources were identified in 41 patients (mean 2.58 sources per patient). Therefore, percentages exceed 100%.

*Secondary interventions.* Across our cohort of 41 patients with active CEAP C6 ulcers, a total of 87 secondary procedures were carried out. This high intervention rate highlights the complex nature of recurrent disease, which often demands a multi-staged or combined surgical strategy to achieve clinical success. Endovenous thermal ablation, specifically EVLA and RFA, was the most frequently utilized technique for neutralizing primary reflux sources. For more localized issues, such as varicoangiomatosis

or diseased tributaries, we selectively employed UGFS and ambulatory miniphlebectomy. The infrequent use of traditional venectomy in this study reflects a broader clinical shift toward minimally invasive standards. The specific distribution of these procedures is detailed in Table 3.

*Clinical outcomes.* Among 41 patients with CEAP C6 disease, clinical parameters were compared before and after treatment. The results are summarized in Table 4.

Table 3

### Distribution of Secondary Interventions (CEAP C6, n = 41)

Intervention type	Number of procedures (n)	% of total
EVLA	30	34,5
RFA	14	16,1
UGFS	12	13,8
Miniphlebectomy	31	35,6
Total	87	100,0

Note: Percentages are calculated relative to the total number of interventions (n = 87); several patients underwent >1 procedure.

Table 4

### Clinical Outcomes Before and After Treatment

Metric	n	Before (mean ± SD)	After (mean ± SD)	Mean diff (95% CI)	Cohen's <i>d</i> z	<i>p</i> -value
VCSS	41	10.12 ± 3.66	4.17 ± 2.89	-5.95 (-7.03; -4.87)	-1.69	1.88×10 <sup>-13</sup>
VDS	41	2.54 ± 0.55	1.29 ± 0.81	-1.24 (-1.47; -1.02)	-1.69	1.75×10 <sup>-13</sup>
VDSS	41	4.42 ± 1.71	1.40 ± 1.60	-3.02 (-3.74; -2.31)	-1.31	4.21×10 <sup>-10</sup>
CIVIQ-14	41	54.88 ± 13.08	31.63 ± 11.53	-23.24 (-27.32; -19.17)	-1.75	6.89×10 <sup>-14</sup>

Note: Values are mean ± SD. Mean diff reported with 95% CI; *p* values from paired *t*-tests; Cohen's *d*z denotes standardized within-subject effect size.

The observed changes corresponded to large within-subject effect sizes (Cohen's *d*z from -1.31 to -1.75). The applied treatment combined thermal ablation of incompetent trunks (EVLA or RFA),

UGFS for varicoangiomatosis in indurated areas, and miniphlebectomy outside zones of induration. Improvements in VCSS, VDS, and VDSS were accompanied by parallel improvement in CIVIQ-14 scores.

## DISCUSSION

This study evaluated a combined minimally invasive approach for the treatment of venous leg ulcers in patients with RVVD. Clinically relevant changes were observed across all assessed outcome measures. VCSS decreased by 58.8%, VDS by 49.2%, and VDSS by 68.3%. Quality-of-life assessment showed a 42.4% reduction in CIVIQ-14 scores. Effect sizes were large, with Cohen's  $d$  ranging from  $-1.31$  to  $-1.75$ . These findings are consistent with other studies underscoring the effectiveness of minimally invasive interventions in promoting ulcer healing and improving quality of life [5, 13, 16]. Previous studies have reported improvements in VCSS after radiofrequency ablation in patients with venous ulcers [13]. Comparable findings have been described for endovenous laser ablation and foam sclerotherapy in the treatment of active ulcers [5, 9].

In the present cohort, treatment combined thermal ablation of incompetent trunks with UGFS for varicoangiomas in indurated areas and miniphlebectomy outside zones of induration. This combination allowed elimination of multiple reflux sources in patients with recurrent disease [10, 16]. This approach is consistent with contemporary clinical practice guidelines [17], which emphasize comprehensive management of reflux and consideration of the multifactorial nature of recurrent CEAP C6 disease. Combined treatment approaches have been reported previously [9]. In our cohort, reflux was identified in multiple venous segments, including the GSV (73.2%), SSV (61.0%), and calf perforators (70.7%).

Most patients had undergone conventional venectomy (82.9%), with a mean interval of  $16.1 \pm 11.9$  years since the primary intervention. Recurrence after traditional surgery has been associated with neovascularization and disease progression [4, 18]. Our strategy directly targeted these secondary reflux pathways.

Nevertheless, this study has certain methodological limitations. The retrospective design may have influenced patient selection. In addition, the absence of a control group does not allow direct comparison with alternative interventional or conservative approaches.

The sample included 41 patients. Although statistically significant changes were observed, studies with larger populations are needed to confirm these results. Data on adverse events and repeat interventions were not analyzed in detail, which limits assessment of safety and long-term outcomes.

Follow-up was limited to short- and mid-term observation. Extended follow-up is required to evaluate ulcer durability and recurrence rates [19].

Further investigation using prospective controlled designs would help clarify the role of combined

minimally invasive treatment in this patient population. Further exploration of ulcer-healing mechanisms and the molecular impact of various combinations of minimally invasive procedures also offers promising opportunities [20]. The potential role of biophysical and cell-based therapies in the treatment of difficult-to-heal venous ulcers warrants further investigation [7, 21].

In summary, our study demonstrates the high efficacy of an anatomically personalized combined minimally invasive strategy for venous ulcer management in RVVD. The present results contribute to the existing evidence on the management of VLUs. Additional studies are needed to confirm these observations and address the limitations of the current design.

## CONCLUSIONS

In patients with RVVD complicated by active VLUs (CEAP C6r), comprehensive DUS mapping enables precise identification of multiple sources of pathological reflux, which determine the strategy of secondary intervention.

The combined use of minimally invasive techniques – EVLA or REA in conjunction with UGFS and miniphlebectomy provides effective elimination of hemodynamically significant reflux in patients with active ulceration.

In the studied cohort, treatment was associated with statistically significant reductions in clinical severity scores (VCSS, VDS, VDSS) and improvement in quality of life (CIVIQ-14), reflecting regression of chronic venous insufficiency manifestations in the presence of active ulcer disease.

The obtained results support the application of combined minimally invasive interventions as a justified therapeutic strategy for patients with RVVD complicated by active VLUs, provided that individualized planning and appropriate postoperative management are ensured.

**Perspectives for further research.** Future research in the management of venous leg ulcers associated with RVVD should prioritize prospective randomized controlled trials with larger patient cohorts. Further controlled studies with increased sample sizes are needed to confirm the safety and effectiveness of combined minimally invasive treatment in RVVD. Standardization of treatment protocols may improve comparability of outcomes between centers.

Additional research may also address molecular aspects of ulcer healing and the influence of different endovenous modalities on the local wound environment.

The role of adjunctive therapies, including biophysical and cell-based approaches, requires further evaluation.

Long-term follow-up studies are necessary to assess durability of healing and recurrence rates.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and current national regulations. The protocol was approved by the Local Bioethics Committee of Bogomolets National Medical University (Protocol № 186, 24 June 2024).

All participants were informed about the aims and procedures of the study before inclusion. Written informed consent was obtained prior to data collection. Participants could withdraw at any stage without consequences. Data were anonymized before analysis and handled according to applicable data protection regulations, including General Data Protection Regulation requirements. Results are presented in aggregated form.

This research is part of a broader scientific project registered under the State Registration Number 0124U001673 (Development of new methods of reconstructive and restorative operations in patients with surgical diseases and lesions as a result of military actions, registered on 11 February 2024).

No artificial intelligence was used in this work to generate text, analyze data, or create images. All content was prepared independently by the author, who is fully responsible for the accuracy and originality of the data and compliance with ethical norms and standards.

## FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

No external funding was received. The author declares no conflicts of interest.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Shchukin S. P.<sup>A-F</sup>

The author was responsible for study design, data collection, analysis, interpretation of results, and manuscript preparation. The final version was reviewed and approved by the author. Language editing and statistical consultation were obtained.

## REFERENCES

1. Szary, C., Wilczko, J., Plucińska, D., Pachuta, A., Napierała, M., Bodziony, A., Zawadzki, M., Leszczyński, J., Gałązka, Z., & Grzela, T. (2021). The analysis of selected morphological and hemodynamic parameters of the venous system and their presumable impact on the risk of recurrence after varicose vein treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 455. <https://doi.org/10.3390/jcm10030455>
2. Gao, R.-D., Qian, S.-Y., Wang, H.-H., Liu, Y.-S., & Ren, S.-Y. (2022). Strategies and challenges in treatment of varicose veins and venous insufficiency. *World Journal of Clinical Cases*, 10(18), 5946-5956. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i18.5946>
3. Wilczko, J., Szary, C., Plucińska, D., & Grzela, T. (2021). Two-year follow-up after endovenous closure with short-chain cyanoacrylate versus laser ablation in venous insufficiency. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 628. <https://doi.org/10.3390/jcm10040628>
4. Lurie, F. (2020). Advanced stages of chronic venous disease: Evolution of surgical techniques and advantages of associated medical treatment. *Advances in Therapy*, 37(Suppl 1), 6-12. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01216-w>
5. Cai, P. L., Hitchman, L., Mohamed, A. H., Smith, G. E., Chetter, I., & Carradice, D. (2023). Endovenous ablation for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(7), CD009494. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009494.pub3>
6. Shao, M. Y., Harlin, S., Chan, B., Santangelo, K., Fukaya, E., Stoughton, J., & Kolluri, R. (2023). VIEW-VLU observational study of the effect of Varithena on wound healing in the treatment of venous leg ulcers. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 11(4), 692-699.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.01.011>
7. Aleksandrowicz, H., Owczarczyk-Saczonek, A., & Placek, W. (2021). Venous leg ulcers: Advanced therapies and new technologies. *Biomedicines*, 9(11), 1569. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111569>
8. Weber, B., Marquart, E., Deinsberger, J., Işık, M., & Augustin, M. (2022). Comparative analysis of endovenous laser ablation versus ultrasound-guided foam sclerotherapy for the treatment of venous leg ulcers. *Dermatologic Therapy*, 35(7), e15322. <https://doi.org/10.1111/dth.15322>
9. Liu, X., Zheng, G., Ye, B., Chen, W., Xie, H., Zhang, T., & Lin, J. (2020). A retrospective cohort study comparing two treatments for active venous leg ulcers. *Medicine (Baltimore)*, 99(8), e19317. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019317>
10. Fayyaz, F., Vaghani, V., Ekhtor, C., Kwon, S., & Pitre, T. (2024). Advancements in varicose vein treatment: Anatomy, pathophysiology, minimally invasive techniques, sclerotherapy, patient satisfaction, and future directions. *Cureus*, 16(1), e51990. <https://doi.org/10.7759/cureus.51990>
11. Gohel, M. S., Heatley, F., Liu, X., et al. (2018). A randomized trial of early endovenous ablation in venous ulceration. *The New England Journal of Medicine*, 378(22), 2105-2114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801214>

12. Terlecki, P., Terlecki, K., Przywara, S., Iżęcki, M., Toborek, M., Pietura, R., Maga, P., Maga, M., & Zubilewicz, T. (2022). Klippel–Trenaunay syndrome: Employment of a new endovascular treatment technique – Mechanochemical ablation using the Flebogrif system. *Journal of Clinical Medicine*, 11(18), 5255. <https://doi.org/10.3390/jcm11185255>
13. Puggina, J., Sincos, I. R., Campos, W., Porta, R. M., dos Santos, J. B., de Luccia, N., Puech-Leão, P., Collares, F. B., & da Silva, E. S. (2021). A randomized clinical trial of the effects of saphenous and perforating veins radiofrequency ablation on venous ulcer healing (VUERT trial). *Phlebology*, 36(3), 194-202. <https://doi.org/10.1177/0268355520951697>
14. Bishara, R. A., Gaweesh, A., Taha, W., & Emile, S. (2024). Impact of great saphenous vein ablation on healing and recurrence of venous leg ulcers in patients with post-thrombotic syndrome: A retrospective comparative study. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 12(5), 101859. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2024.101859>
15. Abbasaliev, B. B. (2022). Improving the efficiency of treatment of trophic ulcers in the lower extremities resulted from chronic venous insufficiency. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny (Actual Problems of Modern Medicine)*, 22(2[78]), 3-7. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.3>
16. Gohel, M. S., Mora, J., Szigeti, M., Epstein, D. M., Heatley, F., Bradbury, A., Bulbulia, R., Cullum, N., Nyamekye, I., Poskitt, K. R., Renton, S., Warwick, J., & Davies, A. H.; Early Venous Reflux Ablation Trial Group. (2020). Long-term clinical and cost-effectiveness of early endovenous ablation in venous ulceration: a randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 155(12), 1113-1121. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.3845>
17. Gloviczki P, Lawrence P, Wasan S, Meissner M, Almeida J, Brown K, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II. Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023. doi: <https://doi.org/10.17615/2m5f-0888>
18. De Maeseneer, M. G. R. (2004). The role of postoperative neovascularisation in recurrence of varicose veins: From historical background to today's evidence. *Acta Chirurgica Belgica*, 104(5), 521-527. <https://doi.org/10.1080/00015458.2004.11679555>
19. Barwell, J. R., Davies, C. E., Deacon, J., Harvey, K., Minor, J., Sassano, A., Taylor, M., Usher, J., Wakely, C., Earnshaw, J. J., Heather, B. P., Mitchell, D. C., Whyman, M. R., & Poskitt, K. R. (2004). Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): Randomised controlled trial. *Lancet*, 363(9424), 1854-1859. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16353-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16353-8)
20. Coelho, G. A., Secretan, P.-H., Tortolano, L., Charvet, L., & Yagoubi, N. (2023). Evolution of the chronic venous leg ulcer microenvironment and its impact on medical devices and wound care therapies. *Journal of Clinical Medicine*, 12(17), 5605. <https://doi.org/10.3390/jcm12175605>
21. Otero, G., Agorio, C., Sujanov, A., Echarte, L., Tchekmedyan, A., Montelongo, M., Menyóu, A., Rodríguez, A., Diaz, L., & Touriño, C. (2019). Autologous bone marrow-derived cells for venous leg ulcers treatment: A pilot study. *Cytotherapy*, 21(2), 189-199. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.01.002>

**Резюме****КОМБІНОВАНЕ МІНІІНВАЗИВНЕ ЛІКУВАННЯ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ПРИ РЕЦИДИВНІЙ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБІ**  
**Сергій П. Щукін<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ТОВ Медичний центр флебології та естетичної медицини «Флебос», м. Київ, Україна

**Вступ.** Рецидивна варикозна хвороба нижніх кінцівок нерідко ускладнюється формуванням венозних трофічних виразок. Такі ураження суттєво знижують якість життя пацієнтів і потребують тривалого лікування. Попри активне впровадження малоінвазивних методів, питання оптимальної тактики при рецидиві захворювання, ускладненому виразкою (CEAP C6), залишається дискусійним.

**Мета.** Проаналізувати клінічні результати застосування комбінованого малоінвазивного підходу у пацієнтів із рецидивною варикозною хворобою, ускладненою активними трофічними виразками.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 41 пацієнта з активними венозними виразками (CEAP C6), яким виконували повторні втручання з приводу рецидиву варикозної хвороби. Лікувальна тактика визначалась індивідуально за даними ультразвукового картування та передбачала поєднання ендовенозної лазерної або радіочастотної абляції, ехокерованої пінної склеротерапії та мініфлебектомії. Усім пацієнтам призначали компресійну терапію та місцеве лікування із застосуванням альгінатних пов'язок. Динаміку оцінювали за шкалами VCSS (Venous Clinical Severity Score – шкала клінічної тяжкості венозного захворювання), VDS (Venous Disability Score – шкала венозної інвалідизації), VDSS (Venous Disease Severity Score – шкала тяжкості венозного захворювання) і CIVIQ-14 (Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire-14 – опитувальник якості життя при хронічній венозній недостатності) до втручання та після лікування.

**Результати.** Після усунення джерел патологічного рефлюксу відзначено зменшення вираженості клінічних проявів: показник VCSS знизився на 58,8 %, VDS – на 49,2 %, VDSS – на 68,3 %. Покращення якості життя за шкалою CIVIQ-14 становило 42,4 %. Виявлені зміни були статистично значущими ( $p < 0,001$ ) та характеризувалися великим розміром ефекту (Cohen's  $d_z$  від -1,31 до -1,75). Отримані дані свідчать про ефективність комплексного усунення різних анатомічних джерел рефлюксу в пацієнтів із рецидивом захворювання.

**Висновки.** Індивідуалізована комбінація малоінвазивних методів може розглядатися як ефективний варіант лікування трофічних виразок при рецидивній варикозній хворобі нижніх кінцівок. Подальші проспективні дослідження необхідні для уточнення довгострокових результатів і формування уніфікованих клінічних рекомендацій.

**Ключові слова:** трофічна виразка, рецидивна варикозна хвороба, малоінвазивне лікування, ендовенозна лазерна абляція, радіочастотна абляція, склеротерапія, мініфлебектомія

Received: 22.12.2025

Accepted: 10.02.2026

# A MACHINE LEARNING SCREENING MODEL FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF CERVICAL DENTAL LESIONS

Iryna I. Zabolotna<sup>1</sup>, Tatiana L. Bogdanova<sup>2</sup>, Volodymyr I. Azarenkov<sup>3</sup>, Olena S. Genzytska<sup>1</sup>, Andrii A. Komlev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

<sup>2</sup>National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkiv, Ukraine

## Abstract

**Introduction.** Predicting the risk of development of cervical dental pathology is a difficult task due to the multifactorial nature of its etiopathogenesis and limited knowledge of risk factors.

**Aim.** To develop and test a computer model for predicting the development of cervical dental lesions in young patients.

**Materials and methods.** The survey consisted of 272 patients (mean age  $24.3 \pm 6.9$  years), in whom risk factors for the development of a wedge-shaped defect, cervical caries and enamel erosion were determined, which became the input data for the computer model. The Extreme Gradient Boosting (XGBoost) tree-based machine learning method implemented in the Python programming language using the scikit-learn and XGBoost libraries was used. Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE) was additionally applied to increase the efficiency of predicting less common enamel erosion among the examined individuals.

**Results.** When developing the models, the priority was given to recall over accuracy and specificity. This contributed to reducing the number of missed cases for each pathology. The highest discriminatory ability (ROC-AUC) = 0.84 (Receiver Operating Characteristic curve – Area under the curve) in combination with a high level of recall (recall = 0.82) corresponded to the model for predicting cervical caries of teeth. This confirmed the feasibility of using the XGBoost algorithm to identify complex relationships in nonlinear combinations of the indicators. The model for predicting a wedge-shaped defect of teeth also had high recall (recall = 0.83) but the moderate value of ROC-AUC (0.64) that emphasizes the presence of nonlinear dependent predictors. Particular scientific interest has the model for predicting erosion of tooth enamel which was created under conditions of a low prevalence of pathology among the examined. However, the results showed an acceptable level of recall (recall = 0.47) and moderate discriminatory ability (ROC-AUC = 0.72). This allowed us to determine that the problem of small sample was successfully solved.

**Conclusions.** The presented machine learning screening model helps identify patients with increased risk of developing cervical dental lesions. Its use will make it possible to justify the prescription of preventive measures to young patients.

**Keywords:** dental caries, dental erosion, ensemble learning, prevention, risk factors

## INTRODUCTION

Timely diagnostic and preventive measures contribute to the improvement of the prediction of the prevalence of cervical dental pathology and determine the conservative or surgical tactics of their treatment [1, 2]. And if the intervention is started with younger age groups, this will allow for a reduction in the incidence at an older age [2]. Therefore, the relevance of early diagnosis is connected with preserving the integrity of hard tissues

and, accordingly, prolonging tooth functioning and life quality [3]. One of the ways to solve this issue is to perform patients' preventive examination while screening. In this regard, it is necessary to have a clear idea of the risk factors (RFs) of the development of cervical dental lesions and the share of each of them [4]. But today most of the information is of a generalized nature that is not enough for their practical implementation. So, the diagnosis of each type of lesion is relevant, namely cervical caries (CC), wedge-shaped defect (WSD) and

erosion (E) of tooth enamel in order to distinguish RFs in populations. Further influence on them will contribute to increasing the effectiveness of preventive measures at the individual level [5, 6].

As a result of the studies conducted by the authors, the RFs of the development of WSD, CC, and E of tooth enamel in young patients were determined [7]. Some of the predictors were modifiable, allowing changes in them to be compared during subsequent examinations [8]. This makes it possible to observe their dynamics, assess the effectiveness of the prescribed measures, and, if necessary, make corrections.

Nowadays, when using mathematical modeling, the assessment of the risks of the development of various pathologies, including dental ones, becomes more objective and scientifically justified [1, 2]. Computer technologies are increasingly used for this purpose [9, 10]. Such an approach can significantly simplify and accelerate the process of prediction, and can become the basis for the development of individual prevention plans. However, existing methods need to be improved [8]. In addition, most of the known mathematical models relate to the prediction of dental caries in children [8, 10]. They can accurately identify patients with a high risk of caries but they have shown insufficient effectiveness for patients with a low risk of developing dental pathology [11].

Logistic regression analysis is more often used to predict non-carious cervical dental lesions [12, 13]. Alternatively, the ensemble model allows for an increase in the diagnostic accuracy based on medical imaging [3, 9, 14]. However, to date, there are no mathematical models for predicting the development of cervical dental lesions in young patients.

## AIM

To develop and test a computer model for predicting the development of cervical dental lesions (WSD, CC, and E of enamel) in young patients in order to promptly identify patients with a high risk and increase the effectiveness of primary preventive measures.

## MATERIALS AND METHODS

The survey consisted of 272 patients (174 women and 98 men) aged 18-44 years (mean age  $24.3 \pm 6.9$  years) of different social groups and professions. The selection criteria included young age according to the WHO classification (2016), the absence of alcohol and drug addiction, neoplasms, tuberculosis, HIV/AIDS, hepatitis C, mental disorders, pregnancy, lactation period, occupational hazards. Among the examined patients, 60 were diagnosed with WSD, 50 with CC and 15 with E of tooth enamel. More than 120 predictors of cervical dental lesions were identified in the patients [7]. Later, twenty-seven RFs that had a statistically proven significant effect

on the occurrence of at least one of the diagnosed cervical dental pathologies were used to develop a computer prediction model. Extreme Gradient Boosting (XGBoost) tree-based machine learning method was chosen as the main approach. It was implemented in the Python programming language (version 3.9.12, [www.python.org](http://www.python.org)) using the scikit-learn and XGBoost libraries [12].

For E of tooth enamel, which is less common among the examined patients, the balanced sampling method Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE) was applied to compensate class imbalance and increase the prediction efficiency. It consists of an artificial increase in the number of cases. Together with XGBoost, this increases the generalization ability due to the gradual correction of errors of early trees and optimization of loss functions [15]. More detailed characteristics of the developed statistical computer model were given in a previous publication [12].

In the process of training the model, the probabilities of developing cervical dental lesions were calculated for each factor and threshold values were determined for classification into risk groups (high, medium, low). The Youden criterion and Receiver Operating Characteristic curve (ROC) analysis were used for that purpose. This was due to the fact that when creating a screening model, the priority belongs to the threshold value at which the difference between recall (True Positive Rate) and the proportion of false positive predictions (False Positive Rate) is the largest. While predicting that approach allowed the detection the maximum possible number of patients even with a low risk of dental pathology and determined the choice of the classification threshold. The latter for all three types of cervical dental lesions was 0.010 and it was significantly lower than the standard value of 0.5. It is such a low threshold value that can make the proposed model an effective screening tool and minimize the omission of patients with suspicion of the risk of developing pathology even with an increase in the number of false positive predictions.

The effectiveness of the model was assessed by Stratified K-Fold Cross-Validation ( $n=5$ ) with the calculation of ROC-AUC indicators (Area Under the Curve), accuracy, and recall, as well as the construction of confusion matrices and the analysis of feature importance.

## RESULTS

### *Modeling the prediction of the development of CC of teeth*

In order to predict the development of CC of teeth, a tree-based machine learning model was created based on the XGBoost algorithm without using class balancing. The assessment of the predictive characteristics of the model was carried out using Stratified K-Fold Cross-Validation ( $n = 5$ ) with the obtaining of out-of-fold

predicted probabilities. Based on ROC-analysis using the criterion of maximizing the difference between recall and the proportion of false positive predictions (the Youden criterion), the optimal classification threshold was determined. That threshold was necessary to balance the

ratio between patients with a risk of development of CC of teeth and to limit the number of false predictions. The effectiveness of the model was evaluated by the ROC-AUC and recall indicators that were obtained on a training sample of 272 patients (Table 1).

Table 1

Quality Metrics of the XGBoost Model for Predicting CC of Teeth

Metric name	Metric value
Threshold	0.010
Accuracy	0.651
Precision	0.323
Recall (Sensitivity)	0.820
F1-score	0.463
ROC-AUC	0.8412

The determined recall of the model (recall = 0.82) showed its high ability to detect patients with an existing risk of CC of teeth. This confirms the ability of the model to correctly identify the vast majority of patients with an existing minimal risk of developing CC of teeth which is fundamentally important for screening models of primary diagnosis.

The obtained relatively low precision (precision = 0.32) is expected within the screening approach. This is a consequence of minimizing the number of missed cases (false negatives) by increasing the frequency of false positive predictions (false positives). The chosen strategy is clinically appropriate at the stage of assessing RFs of CC of teeth because it prevents missing patients

who require further observation or the implementation of therapeutic and preventive measures.

The balanced nature of the model is confirmed by the value of F1-score = 0.46 which reflects a compromise between recall and classification accuracy. At the same time, the high value of ROC-AUC = 0.84 emphasizes its good discriminative ability in distinguishing patients with a minimal risk of developing CC of teeth from those without it.

Fig. 1A presents a confusion matrix showing the ratio between true positive, false positive, true negative and false negative predictions. It also confirms the effectiveness of the proposed prediction model as a primary screening tool.

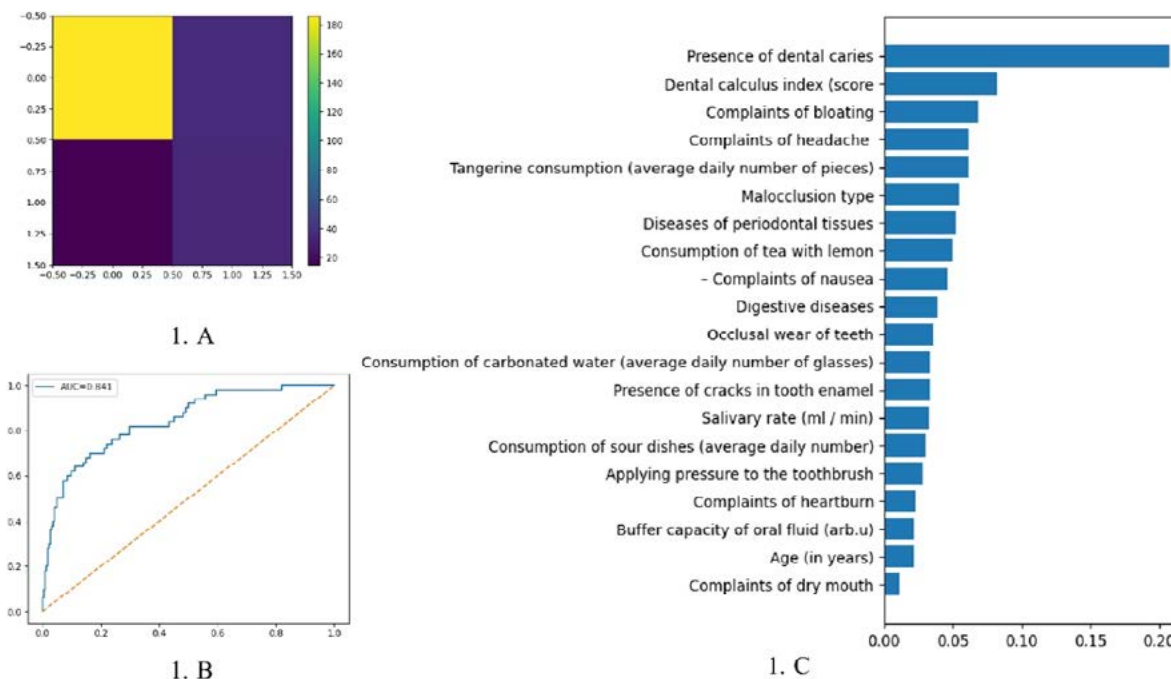


Figure 1. The characteristics of the model for CC of teeth: A. Confusion matrix; B. ROC curve; C. Gradation of predictors.

The ROC curve was made in order to evaluate the ability of the model to distribute patients with a risk of CC of teeth. As can be seen from Fig. 1B, the model demonstrated a fairly good discriminatory ability. The

area under the ROC curve is AUC = 0.841, which confirms the high probability of correct distribution of patients into risk groups of the development of CC of teeth and patients who do not belong to any risk group,

i.e., without any signs of pathology. The ROC curve by its shape significantly deviates from the diagonal line. This indicates the advantage of the model over random prediction in a fairly wide range of threshold values and confirms its ability to maintain high recall even when the classification threshold is changed. Thus, the screening orientation of the model of CC of teeth is emphasized.

The calculated AUC value also allows classifying the model as a qualitative one for the initial detection of patients with a risk of the development of CC of teeth. Such patients require further in-depth examination, an increase in the number of preventive examinations and/or a decrease in the interval between them. The presented algorithm also allows for assessing the significance of all considered RFs. Thus, a history of caries, a dental calculus index value greater than 0.6 points, and complaints of bloating and frequent headaches were among the most significant predictors of the development of CC of teeth (Fig. 1C). In general, the model provides reliable identification of patients with an existing risk of developing this dental pathology, it is characterized

by sufficient discriminatory ability and allows effective distinction patients of the risk group from those without it.

#### *Modeling the prediction of the development of WSD of teeth*

A screening tree-based classification model was also created to predict the development of WSD of teeth. As for CC of teeth, the XGBoost algorithm was used for this purpose. A single approach to training and evaluating the models was proposed for both cervical dental pathologies. The emphasis was placed on minimizing the omission of patients with a risk of their development. The use of a classification threshold at the level of 0.010 made it possible to increase recall of the models for identifying patients of the risk group. At the same time, the precision indicators were reduced expectedly. But in general, this is a characteristic feature of screening systems. According to the results of testing, the model showed high recall = 0.83 in identifying patients with a risk of developing WSD of teeth (Table 2). This confirms its ability to correctly identify the majority of patients with an increased risk of developing this cervical dental pathology.

Table 2

**Quality Metrics of the XGBoost Model for Predicting WSD of Teeth**

Metric name	Metric value
Threshold	0.010
Accuracy	0.437
Precision	0.259
Recall (Sensitivity)	0.833
F1-score	0.395
ROC-AUC	0.636

The obtained relatively low values of precision (precision = 0.26) and overall classification accuracy (accuracy = 0.44) indicate the presence of a significant number of false positive predictions. But, this is an expected consequence of using a screening strategy where recall is the priority over specificity. Therefore, such indicators do not reduce the clinical significance of the model since false positive results can be clarified during further additional examination of a patient.

The value of F1-score = 0.40 indicates a moderately balanced efficiency of the model. At the same time, ROC-AUC = 0.64 indicates a moderate discriminatory ability to distribute patients into groups with a minimal risk of WSD of teeth and patients without any signs of pathology. All the obtained indicators are acceptable for primary screening models.

Confusion matrix (Fig. 2A) illustrates the distribution of predictions and real values and reflects the relationship between clinical data and prediction results for the presence of WSD of teeth. The model correctly classified 67 patients without cervical dental lesions, but 145 patients without WSD of teeth were classified as a risk group. This indicates low specificity of the model.

The indicated number of false positive results is also expected and acceptable within the framework of the screening approach.

As for patients with clinically diagnosed WSD of teeth, the model correctly identified 51 cases, missing only 9 patients. This confirms the high recall of the algorithm, and it is consistent with the obtained recall value. Thus, the confusion matrix demonstrated a clearly expressed priority of the model in favor of identifying the maximum number of patients with probable pathology at the expense of reducing the classification accuracy of patients without cervical dental lesions.

Fig. 2B presents the ROC curve which clearly demonstrates the ability of the model to distinguish patients with a minimal risk of developing WSD and without cervical dental pathology. The area under the ROC curve is equal to AUC = 0.636 that fully corresponds to the moderate discriminatory ability of the model. At the same time, the AUC value exceeds 0.5. This indicates that the model provides better classification quality compared to random guessing, but the result is insufficient and further optimization of the set of RFs or expansion of the amount of the training sample seems advisable.

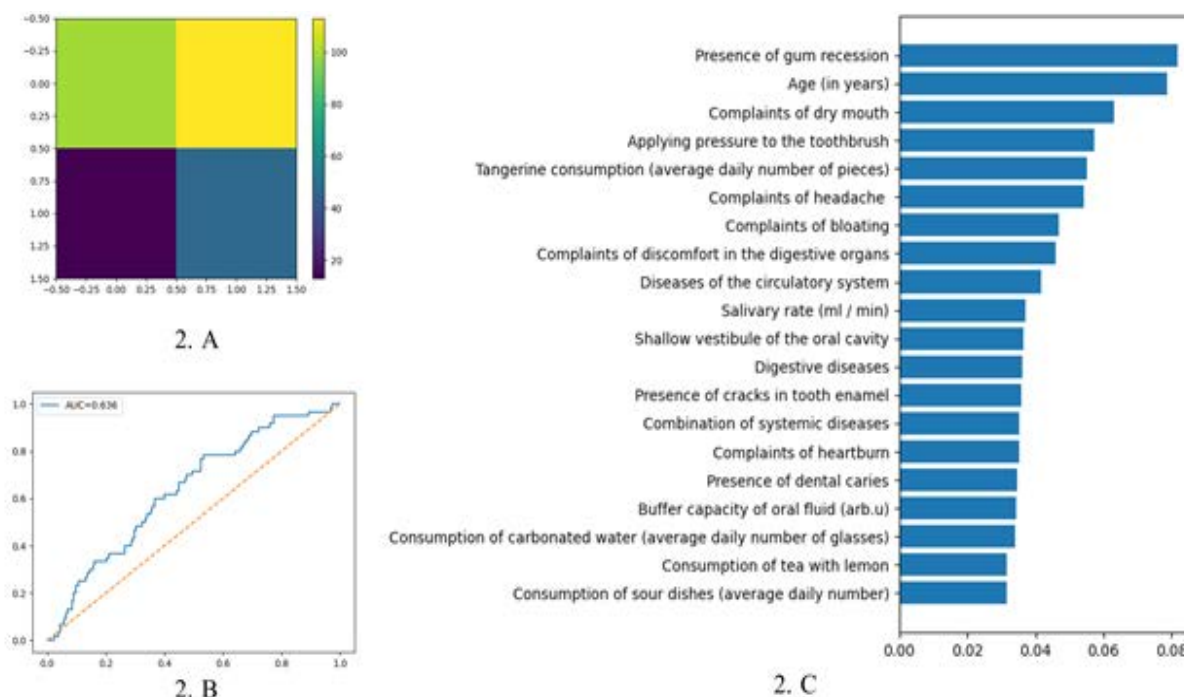


Figure 2. Model characteristics for WSD of teeth: A. Confusion matrix; B. ROC curve; C. Gradation of predictors.

The ROC curve does not approach the ideal upper limit of the graph either. This emphasizes the complexity of the prediction task, possible influence of class imbalance in the sample, the presence of linear and nonlinear relationships between the predictors. But high recall of the model at low threshold values is consistent with its screening purpose.

Fig. 2C shows the distribution of the significance of RFs in the model for predicting WSD of teeth. Among them, the most significant variables were the patient's diagnosed gum recession, age over 25 years, and the presence of complaints of dry mouth. The calculated results are generally consistent with existing ideas about the cumulative nature of the effect of etiopathogenetic factors on hard dental tissues and the role of a decrease in the salivary rate in the development of cervical dental pathology. According to the modeling results, the patient's dietary preference, such as eating more than two tangerines per day was attributed to the most significant predictor as well. Thus, the proposed machine learning model confirmed the multifactorial etiopathogenesis of WSD of teeth and clearly presented a quantitative assessment of the contribution of specific RFs to its development. The obtained calculated limited classification accuracy and overall predictive ability of the

model do not reduce the clinical significance, and they are sufficient for practical application.

#### *Modeling the prediction of the development of E of tooth enamel*

To predict the development of E of tooth enamel, a screening tree-based classification model was also created using the XGBoost algorithm. However, it methodologically differs from the prediction models of WSD and CC of teeth. This is due to the existence of a pronounced imbalance of classes and the specifics of the prevalence of this pathology in the presented sample (15 cases of E of tooth enamel among 272 examined patients). Therefore, the SMOTE method was additionally applied, which allowed for reducing the impact of data imbalance and ensured training of the classifier in conditions of a limited sample. The priority of maximizing recall and minimizing omissions of patients with initial manifestations of cervical dental pathology was chosen as the main criterion for evaluating the quality of the model. The working classification threshold was determined by the Youden criterion based on ROC analysis, and it was set at 0.01. The use of such a threshold, together with sample balancing, contributed to an increase in recall of the model, but at the same time, as expected, it reduced its accuracy and balance of the classification (Table 3).

Table 3

#### Quality Metrics of the XGBoost Model for Predicting E of Tooth Enamel

Metric name	Metric value
Accuracy	0.673
Precision	0.080
Recall (Sensitivity)	0.467
F1-score	0.136
ROC-AUC	0.716

The calculated quality indicators of the model confirm its high recall in identifying patients with a minimal risk of developing E of tooth enamel. Thus, the value of recall = 0.467 indicates the ability to correctly identify almost half of the patients with existing manifestations of pathology in the training sample. As with previous models, this is a key requirement for screening tools for early detection of dental pathology.

At the same time, the values of precision (precision = 0.08) and overall classification accuracy (accuracy = 0.673) emphasize the existence of a certain number of false positive predictions. This is an expected consequence of the simultaneous use of the SMOTE method and the chosen priority of recall over specificity. However, this approach does not reduce the clinical significance of the model, as false positive results can be clarified during the patient's further examinations.

The obtained F1-score value = 0.136 confirms the low balance between recall and accuracy of the model. When it was developed, that was an expected result in the conditions of a low prevalence of E of tooth enamel in the training sample and an absolute priority of recall of the model over other characteristics. At the same time, ROC-AUC = 0.716 shows a moderate discriminatory ability of the developed algorithm, which allows for distinguishing patients with a risk of E of tooth enamel from those without any signs of damage.

The discrepancy matrix (Fig. 3A) shows that the model correctly identified 6 patients but missed 9 cases among 15 patients with E of tooth enamel. Among 257 patients without any signs of E of tooth enamel, 176 patients were correctly

attributed to the group without any risk while 81 patients were falsely attributed to the risk group.

The ROC curve (Fig. 3B) demonstrates that the model for E of tooth enamel significantly exceeds the efficiency of random prediction. ROC-AUC = 0.716 indicates a moderate discriminatory ability of the algorithm. This phenomenon can be explained by the small number of positive cases in the sample. The curve also confirms high recall of the model at low decision-making thresholds that corresponds to the screening purpose and the focus on minimizing the omission of patients with initial manifestations of dental pathology.

The distribution of the predictors by informativeness showed that the most significant risk signs of E of tooth enamel include the presence of a combination of systemic diseases in the patient, a shallow vestibule of the oral cavity, occlusal wear of the teeth, complaints of frequent headaches (Fig. 3C). This additionally confirms the multifactorial etiopathogenesis of E of tooth enamel in young patients and justifies a differential approach to the prescription of therapeutic and preventive measures.

Thus, as a result of class balancing with the help of the SMOTE method and reducing the classification threshold, the developed model provided high recall. This allowed patients to be distributed into risk groups in conditions of low prevalence of dental pathology. The determined moderate discriminatory ability (ROC-AUC = 0.716) and the nature of the distribution of false positive predictions generally correspond to the screening purpose of the model and allow it to be recommended for use in practical dentistry.

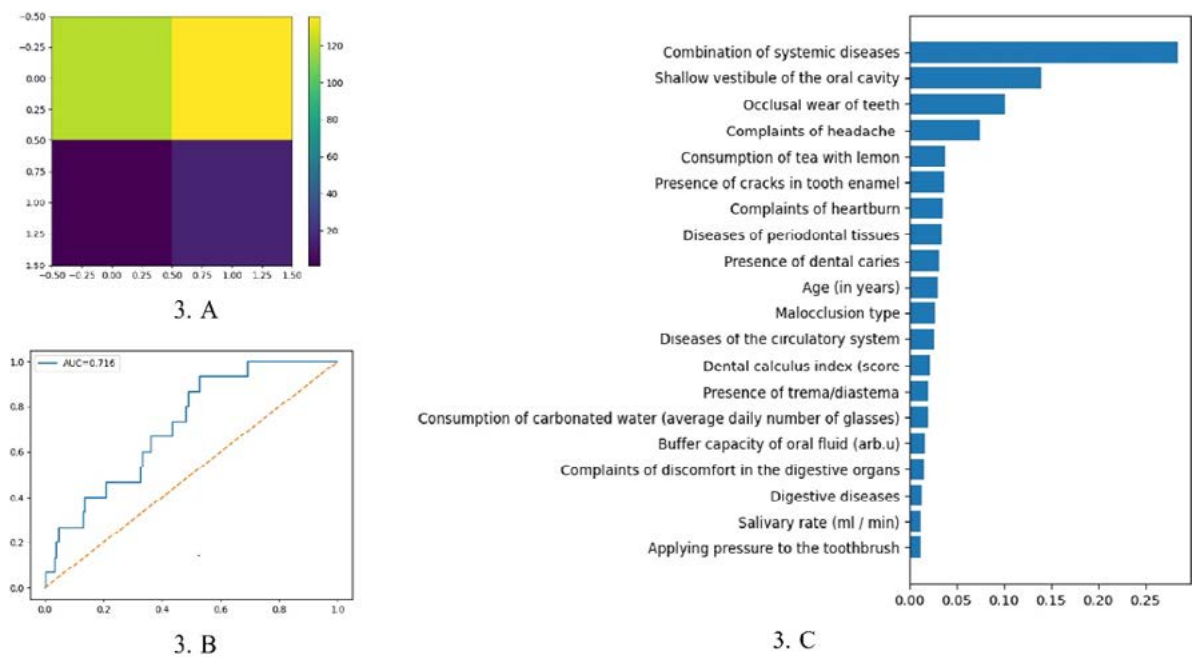


Figure 3. Model characteristics for E of tooth enamel: A. Confusion matrix; B. ROC curve; C. Gradation of predictors.

### Practical application in new patients

To check the capability of the model to work with new patients, the study provided for the introduction of new data into the Excel template, which is processed by the previously obtained code. That is, a single Python program code is used which combines the training of machine models for predicting cervical dental lesions in a sample of 272 patients and their application to assess the risk of pathology

development in new patients. After preparing databases and constructing the models, the code automatically saves the algorithm and threshold values. This allows the prediction process to be performed in the future without retraining. As can be seen in Fig. 4, the program calculates the probability of development of each type of cervical dental lesion separately, generates a percentage risk indicator and its categorical interpretation («low», «medium», «high»).

Probability of WSD development	Modeled WSD risk	Interpretation of WSD risk	Probability of CC development	Modeled CC risk	Interpretation of CC risk	Probability of E development	Modeled E risk	Interpretation of E risk
0,13726235		100 High	0,044899691	14,7	Low	0,242870644		100 High

Figure 4. An example of predicting the risk of pathologies based on machine-learned models with output to an Excel spreadsheet.

Gradation by risk levels is based on the calculated percentage risk, i.e. the patient is automatically attributed to one of three categories, namely low (0-33%), medium (34-66%) or high (67-100%) risk. Such columns as «Modeled risk» and «Interpretation of risk» are created in Excel for the convenience of the doctor's work. The modeling results are additionally highlighted in intuitively understandable colors. Thus, green corresponds to a low level, yellow to a medium level, and red to a high level. In our opinion, this approach contributes to clear visualization of patients with an increased risk of development of cervical lesions and helps to correct the clinical situation at the screening stage.

Before performing risk prediction for a new patient, the entered data is pre-processed. All predictors whose values are missing in the file, are automatically marked as missing (NaN). Then, the missing values are replaced by mean values in the corresponding columns using the SimpleImputer with the «mean» strategy. This approach ensures the correctness of the prediction even with incomplete data and prevents model errors due to missing values.

A prediction of the probability of developing dental pathology is calculated for each patient with the help of the XGBoost model saved after training. The obtained probability values represent a continuous indicator from 0 to 1. This corresponds to the quantitative characteristic of the individual risk of the development of a specific cervical dental lesion.

It is proposed to use a combined approach for WSD and CC of teeth. In this regard, the predicted probability is combined with the number of risk factors in a specific patient. The weights for integrating both the predicted probability and the number of factors are automatically selected based on correlation matching with the training sample. This approach allows for balancing the contribution of two different risk components, namely the prediction of the XGBoost model and the patient's RFs. One component may dominate over the other without weight correction and this leads to distortions in risk modeling. For example, a patient with a great number of

RFs but a low value of the predicted probability from the model may receive a high or low integral risk that does not correspond to reality.

Thus, correlation matching allows for «adjusting» the weights to the structure of the training sample, finding the optimal ratio between the predicted probability and the factor scale. With this approach, the integral risk is maximally consistent with the real presence of dental pathology in patients in the training sample. Therefore, two main advantages are provided, namely increasing the accuracy of the prediction for specific patients and improving the interpretability of the results for a doctor. The integral risk is more relevant to clinical data reflecting both the statistically predicted probability and the actual available RFs. A doctor can assess the contribution of each individual predictor to a general prediction that makes clinical decision-making mathematically justified and eliminates subjective assessment.

For E of tooth enamel, the predicted risk is calculated by normalizing the posterior estimate between the minimum probability of a positive class and the optimal threshold determined while training. This allows obtaining a comparable risk for pathology with a low prevalence, where standard approaches may show an unstable result due to class imbalance.

Thus, machine selection of optimal weights through correlation matching is not only a technical solution. It is a key mechanism for increasing the clinical relevance of the model in terms of the reliability of the prediction for a new patient.

## DISCUSSION

The presented study is the first of a proposed comprehensive system for predicting cervical dental lesions in young patients. Its results demonstrated a new potential of innovative technologies in clinical dentistry. The leading predictors of cervical dental lesions identified by the authors confirm their multifactorial nature and they are consistent with recent research data [5-6, 13].

The proposed model allowed for systematizing various RFs that would contribute to reducing the subjectivity of medical assessment and, thus, would increase the reproducibility of prediction results, simplify the diagnostic stage by reducing the number and duration of procedures [3, 14]. The developed model includes the factors that were partially used in other tools [8]. This approach corresponds to modern ideas about the introduction of digital technologies into preventive dentistry, the task of which is the early identification of patients with an increased probability of developing pathology.

In order to assess the risk of cervical dental lesions within the framework of the screening approach, it was appropriate to apply tree-based machine learning models using the XGBoost algorithm. For all created models, recall was a priority over accuracy and specificity. This approach allowed for minimizing the number of missed cases of CC, WSD and E of tooth enamel and it seems methodologically justified. This is due to the fact that the main task of primary prevention is the timely identification of patients from the risk group with subsequent correction of existing individual RFs, the prescription of therapeutic and preventive measures and dynamic monitoring of the condition of the cervical region of the teeth.

The model for predicting E of tooth enamel is of particular importance in which the SMOTE method was used to create it. The results obtained showed positive experience in using tree-based machine learning models for dental pathology of low prevalence among the examined patients. This became possible with the correct adaptation of the training methodology and the selection of classification threshold values.

The presented screening model had limitations in specificity, which are manifested in an increase in the number of false positive predictions. This drawback does not reduce its clinical value but it provides for further improvement of the predictive system and justifies the feasibility of searching for methods to increase the classification accuracy. The conducted analysis of available scientific publications showed the absence of studies that would comprehensively compare machine learning models for predicting cervical dental lesions with the indication of recall, specificity and overall accuracy indicators separately for CC, WSD and E of tooth enamel. Therefore, direct comparison of the obtained results with the data of other scientists is limited. This indirectly indicates the novelty of the presented approach and determines the need for further research at the same time.

## CONCLUSIONS

1. The developed machine learning screening model allows for identifying young patients with an increased risk of cervical dental lesions. Therefore, it can be used as a primary screening tool to justify the feasibility of prescribing preventive measures and conducting dynamic monitoring of patients.

2. The predictors that were used to create a computer prediction model can be determined directly during the patient's dental examination. This increases its practical significance and prospects for use in everyday medical practice.

3. The application of the model for a new patient is seen as relevant. The availability of convenient visual tools for a dentist, the integration of quantitative risk assessment and predictive probability almost completely eliminate subjectivity in the process of predicting dental pathology.

**Prospects for further research.** Further improvement of the developed mathematical models is planned in order to increase their predictive accuracy and clinical relevance. In this regard, the work will be carried out to optimize the specificity of the model while maintaining its high recall. Combining models for more accurate identification of patients with intact cervical areas of teeth and reducing the number of false positive predictions is seen as promising.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

The study was conducted in accordance with the principles of World Medical Association's Declaration of Helsinki «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (1964-2008) and completely excluded restrictions on the patient's interests and harm to his health (conclusion of the Bioethics Commission of Donetsk National Medical University No. 43 dated January 21, 2021). All patients gave written informed consent to participate in the study.

## FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

The study has no external funding sources. There is no conflict of interest.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zabolotna I. I.<sup>A, B, D, E, F</sup>  
 Bogdanova T. L.<sup>B, C, D, F</sup>  
 Azarenkov V. I.<sup>E</sup>  
 Genzytska O. S.<sup>B</sup>  
 Komlev A. A.<sup>B</sup>

## REFERENCES

1. Fernández-Barrera, M. F., Lara-Carrillo, T., Scougall-Vilchis, R. J., Pontigo-Loyola, A. P., Mora-Acosta, M., Acuña-Gonzalez, G. R., Casanova-Sarmiento, J. A., Escoffié-Ramírez, M., Medina-Solis, C. E., & Maupomé, G. (2024). Effect of sealant versus fluoride varnish on dental caries incidence in Mexican children: A randomized controlled clinical trial. *J Stoma*, 77(3), 161-167. <https://doi.org/10.5114/jos.2024.143583>
2. Olley, R. C., & Sehmi, H. (2017). The rise of dentine hypersensitivity and tooth wear in an ageing population. *Br Dent J*, 223(4), 293-297. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.715>
3. Supriyadi, M. R., Samah, A. B. A., Muliadi, J., Awang, R. A. R., Ismail, N. H., Majid, H. A., Othman, M. S. B., & Hashim, S. Z. B. M. (2025). A systematic literature review: exploring the challenges of ensemble model for medical imaging. *BMC Med Imaging*, 25(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01667-4>
4. Proshchenko, A. M. (2024). Prohnozuvannya vynyknennya bol'ovoho syndromu dysfunktsiyi SNSHCHS u patsiyentiv z oklyuziyno-artykulyatsiynymy rozladamy [Prediction of TMJ dysfunction pain syndrome in patients with occlusive articulation disorders]. *Bulletin of Dentistry*, 3(53), 75-82. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-53-3.13>
5. Levri, L., Di Benedetto, G., & Raspanti, M. (2014). Dental wear: A scanning electron microscope study. *BioMed Research International*, 2014, 340425. <https://doi.org/10.1155/2014/340425>
6. Ramsay, D.S., Marilyn Rothen, M., Scott, J., & Cunha-Cruz, J. (2015). Tooth wear and the role of salivary measures in general practice patients. *Clin Oral Investig*, 19(1), 85-95. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1223-4>
7. Zabolotna, I. I., & Bohdanova, T.L. (2025). Analiz faktoriv ryzyku vynyknennya i prohresuvannya nekarioznykh pryshykovykh urazhen' zubiv [Analysis of risk factors of the development and progression of non-carious cervical lesions of teeth]. *Innovation in stomatology*, 2, 75-83. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.2.13>
8. Vodorig, Y. Y., Brailko, N. M., Dvornyk, A. V., & Tkachenko, I. M. (2024). Ohlyad suchasnykh metodyk otsinky ryzyku poyavy kariyesu [A review of contemporary methods for caries risk assessment]. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 24(4), 277-283. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.277>
9. Alsubai, S. (2023). Enhancing prediction of tooth caries using significant features and multi-model classifier. *PeerJ Comput Sci*, 9, e1631. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.1631>
10. Liubarets S. F. (2018). Prohnozuvannya rozvytku kariyesu yak uskladnennya porushen' formuvannya zubiv u ditey [Predicting of the development of caries as the complications of the disturbances of teeth formation in children]. *Bulletin of problems in biology*, 1(1), 367-370. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-367-370>
11. Kryvenchuk, Yu., & Oleskevych, S. (2023). Informatsiyna systema dlya stomatolohichnoyi kliniky z mozhlyvystyu vyyavleniya kariyesu na panoramnykh znimkakh zubiv [Creation of caries detection system]. *Herald of Khmelnytskyi National University*, 1(1), 271-275. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2023-317-1-271-275>
12. Zabolotna, I. I., & Bohdanova, T.L. (2025). Vybir optymal'noho variantu statystychnoyi komp'yuternoyi modeli prohnozuvannya vynyknennya pryshykovykh urazhen' zubiv [Selection of the optimal variant of a statistical computer model for predicting the development of cervical lesions of teeth]. *Colloquium-journal*, 66(259), 14-17. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17520847>
13. Kong, W., Ma, H., Qiao, F., Xiao, M., Wang, L., Zhou, L., Chen, Y., Liu, J., Wang, Y., & Wu, L. (2024). Risk factors for noncarious cervical lesions: A case-control study. *J Oral Rehabil*, 51(9), 1684-1691. <https://doi.org/10.1111/joor.13772>
14. Bui, T. H., Hamamoto, K., & Paing, M. P. (2022). Automated Caries Screening Using Ensemble Deep Learning on Panoramic Radiographs. *Entropy (Basel)*, 24(10), 1358. <https://doi.org/10.3390/e24101358>
15. Inacio, V., Rodriguez Alvarez, M. X., & Gayoso Diz, P. (2021). Statistical Evaluation of Medical Tests. *Annual Review Statistics and Its Application*, 8, 41-67. <https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-040720-022432>

**Резюме****СКРИНІНГОВА МОДЕЛЬ МАШИННОГО НАВЧАННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ПРИШИЙКОВИХ УРАЖЕНЬ ЗУБІВ**Ірина І. Заболотна<sup>1</sup>, Тетяна Л. Богданова<sup>2</sup>, Володимир І. Азаренков<sup>3</sup>, Олена С. Гензицька<sup>1</sup>, Андрій А. Комлев<sup>1</sup><sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький, Україна<sup>2</sup>Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна<sup>3</sup>Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

**Вступ.** Прогнозування ризику виникнення пришийкової патології зубів є складним завданням через багатофакторність її етіопатогенезу та обмежені знання про фактори ризику.

**Мета.** Розробити та апробувати комп'ютерну модель прогнозування розвитку пришийкових уражень зубів у пацієнтів молодого віку.

**Матеріали та методи.** Вибірку склали 272 пацієнти (середній вік  $24,3 \pm 6,9$  роки), у яких було визначено фактори ризику виникнення клиновидного дефекту, пришийкового карієсу, ерозії емалі, що стали вхідними даними до комп'ютерної моделі. Було використано метод деревоподібного машинного навчання Extreme Gradient Boosting (XGBoost), реалізований на мові програмування Python із використанням бібліотек scikit-learn і XGBoost. Для підвищення ефективності прогнозування менш поширеної серед обстежених ерозії емалі додатково було застосовано Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE).

**Результати.** При розробці моделей було надано пріоритет чутливості (recall) над показниками точності та специфічності. Це сприяло зменшенню кількості пропущених випадків для кожної з патологій. Найвища дискримінаційна здатність (ROC-AUC) = 0,84 (Receiver Operating Characteristic curve – Area under the curve) у поєднанні з високим рівнем чутливості (recall = 0,82) відповідає моделі прогнозування пришийкового карієсу зубів. Це підтвердило доцільність використання алгоритму XGBoost для виявлення складних взаємозв'язків у нелінійних сполученнях показників. Модель прогнозування клиновидного дефекту зубів також мала високу чутливість (recall = 0,83), але помірне значення ROC-AUC (0,64), що підкреслює наявність нелінійно залежних між собою предикторів. Особливий науковий інтерес представляє модель прогнозування ерозії емалі зубів, яка була створена в умовах незначної поширеності патології серед обстежених. Проте отримані результати показали прийнятний рівень чутливості (recall = 0,47) та помірну дискримінаційну здатність (ROC-AUC = 0,72). Це дозволило визначити, що проблема малої вибірки була успішно вирішена.

**Висновки.** Представлена скринінгова модель машинного навчання сприяє ідентифікації осіб з підвищеним ризиком виникнення пришийкових уражень зубів. Її використання дозволить обґрунтувати призначення профілактичних заходів пацієнтам молодого віку.

**Ключові слова:** карієс зуба, ерозія зуба, ансамблеве навчання, профілактика, фактори ризику

Received: 11.12.2025

Accepted: 5.02.2026

УДК 617.58-089.873:615.477  
https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.12

## ОРИГІНАЛЬНИЙ СПОСІБ ФОРМУВАННЯ ПІСЛЯЕНУКЛЕАЦІЙНОЇ ОПОРНО-РУХОВОЇ КУКСИ З ПОДАЛЬШИМ КОСМЕТИЧНИМ ПРОТЕЗУВАННЯМ: ОГЛЯД ВІДДАЛЕНОГО РЕЗУЛЬТАТУ

Неля В. Кривецька<sup>1</sup>, Інна В. Комаровська<sup>1</sup>, Алла Г. Балдинюк<sup>2</sup>, Катерина Ю. Гріжимальська<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

<sup>2</sup>Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

### Резюме

**Вступ.** Зростання частоти краніо-фаціальних і бойових ушкоджень ока та орбіти зумовлює актуальність проблеми енуклеації та подальшої косметичної реабілітації пацієнтів. Формування повноцінної післяенуклеаційної кукси є ключовим чинником успішного очного протезування, що безпосередньо впливає на функціональний, косметичний і психологічний стан пацієнтів. Незважаючи на різноманіття імплантаційних матеріалів і методик, проблема досягнення стабільного довготривалого результату залишається невирішеною.

**Мета.** Представити віддалений результат функціонування післяенуклеаційної опорно-рухової кукси, сформованої оригінальним способом.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано клінічний випадок пацієнта з наслідками тяжкої травми правого ока, якому виконано енуклеацію з формуванням рухомої опорної кукси за оригінальною методикою із застосуванням орбітального імплантата на основі консервованого хряща, зменшеного за масою та вкритого донорською твердою мозковою оболонкою. Після імплантації здійснювалася фіксація прямих м'язів ока до «футляра» імплантата та поетапне очне протезування. Оцінювали перебіг післяопераційного періоду, наявність ускладнень, рухливість протеза та естетичний результат.

**Результати.** Протягом тривалого періоду спостереження (27 років) ускладнень, що вимагали заміни імплантата або корекції кукси, не відмічено. Збережено форму та об'єм кон'юнктивальної порожнини, правильне положення повік і задовільну рухливість очного протеза. Косметичний, функціональний і психологічний ефекти залишалися стабільними, що забезпечувало соціальну адаптацію пацієнта та високу якість життя.

**Висновки.** Запропонований спосіб формування рухомої опорної післяенуклеаційної кукси демонструє добрі безпосередні та віддалені результати. Методика забезпечує біосумісність, достатню рухливість протеза та тривалий косметичний ефект, що є особливо важливим в умовах зростання кількості травматичних ушкоджень ока.

**Ключові слова:** анофтальм, анофтальмічний синдром, орбітальний імплантат, результати енуклеації, офтальмологічний протез, постенуклеаційна реабілітація

### ВСТУП

В останні десятиліття відмічається збільшення частоти краніо-фаціальних пошкоджень. Основною причиною їх виявляються бойові, техногенні та кримінальні травми ока і орбіти [1]. Актуальним питанням в клінічній офтальмології залишається проблема косметичного очного протезування після енуклеації очного яблука. Успішне її вирішення

позитивно впливає на психологічну та медико-соціальну реабілітацію та адаптацію людей, що втратили очне яблуко.

Енуклеація (повне видалення очного яблука) часто є кінцевою стадією лікування офтальмологічних захворювань, таких як інтраокулярні пухлини, важкі очні інфекції та ішемія, травми важкого та дуже важкого ступеню очного яблука, що призводять до

втрати зору та болючості. Метою енуклеації є захист очей від симпатичної офтальмії, порятунок життя пацієнтів, зменшення болю та іноді збереження косметичного вигляду пацієнтів [2] і, незважаючи на це, рішення залишається важким для прийняття.

Попередження косметичного дефекту полягає в правильній обраній хірургічній тактиці, що включає спосіб видалення ока, вибір імплантаційного матеріалу для утворення опорно-рухової кукси, виповнення об'єму орбіти та створення опори для косметичного протезу [3].

До ефектів очного протезування відносять: косметичний – імітація втраченого очного яблука; функціональний (зберігає форму кон'юнктивальної порожнини, попереджає її скорочення, підтримує тонус повік, попереджає травмування кон'юнктиви завернутими повіками і віями, захищає кон'юнктивальну порожнину від подразнюючої дії зовнішнього середовища (вітер, пил, дим)); психологічний – позбавляє пацієнта від відчуття власної неповноцінності, сприяє соціальній адаптації, особливо осіб працездатного віку.

### МЕТА

Представити віддалений результат функціонування післяенуклеаційної опорно-рухової кукси, сформованої оригінальним способом.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Формування опорної кукси після енуклеації проводилось за оригінальною методикою, розробленою в 1995 р. на кафедрі очних хвороб ВНМУ ім. М. І. Пирогова (свідцтво на рацпропозицію № 16 від 05.03.1996 р. «Спосіб формування опорної культі після видалення ока»). Суть методу полягає в тому, що для формування опорно-рухової післяенуклеаційної кукси консервованій кадаверний хрящ необхідного розміру загортався у клапоть консервованої мозкової оболонки, краї якої зашивалися неперервним швом. Після розміщення сформованого імплантата в порожнину орбіти до його країв підшивалися зовнішні прямі м'язи, що були відділені від очного яблука традиційним способом. На край кон'юнктиви накладався кисетний шов.

Для зменшення маси імплантата при збереженні його об'єму і форми, із суцільного шматка хряща видалялася його середня частина за допомогою мікрохірургічної к'юретки, залишаючи тільки каркас із хряща у формі горіхової шкарлупи (свідцтво на рацпропозицію № 2 від 26.01.1998 р. «Спосіб зменшення ваги орбітального імплантата»).

Загоєння рани відбувалося первинним натягом. Надалі пацієнтам проводили очне косметичне протезування.

Основними критеріями оцінки результату після енуклеації з формуванням рухомої опорної кукси служили: перебіг післяопераційного періоду, розвиток ускладнень, функціональні (рухливість, западання протеза) та естетичні результати. Також враховували ступінь задоволення пацієнтів.

### РЕЗУЛЬТАТИ

Даним способом орбітальної пластики після енуклеації було прооперовано 28 хворих (28 очей). Найчастіше видалення очного яблука проводилося з приводу післятравматичної субатрофії очного яблука, термінальної болючої глаукоми, ендодтальміту, гнійного розплавлення рогівки. В усіх спостереженнях досягнуто неускладненого перебігу післяопераційного періоду. Протягом дворічного терміну спостереження 14 пацієнтів показали достатню рухливість кукси, що забезпечило добрий косметичний ефект і не було виявлено жодного випадку відторгнення імплантату. Найвіддаленіший наслідок, який вдалось простежити, стосується 27-річного періоду спостереження. Наводимо клінічний випадок.

Пацієнт Н., інвалід 2-ї групи по зору з дитинства у березні 1999 року отримав побутову вибухову травму правого ока. При надходженні у відділення мікрохірургії ока Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова Vis OD=1/~pr.certa; Vis OS=0.06 н/к. Виконана ургентно ПМХО проникаючого рогівкового поранення правого ока. Через 1,5 місяці: Vis OD=1/~pr.in certa, Vis OS=0.06 н/к.; BOT OD = T++, OS = 18 мм рт.ст.; фосфен OD = 230 мкА/порогу, OS = 62 мкА/порогу. Діагноз: Васкуляризоване більмо рогівки, післятравматична вторинна глаукома правого ока. Часткова атрофія зорового нерва лівого ока. Хворий відмовився від реконструктивної та антиглаукомної операції. У травні 1999 року виконано енуклеацію правого ока.

Енуклеація була виконана класично. Післяенуклеаційна кукса сформована за описаною методикою. Загоєння рани відбувалося первинним натягом. Первинне очне протезування було виконано на 10-й день після енуклеації стандартним скляним двостінним очним протезом. Постійний індивідуальний протез встановлено на 20-й день після енуклеації в лабораторії очного протезування в м. Києві.

Ускладнень, що могли викликати необхідність заміни імплантату та ознак анофтальмічного синдрому не виникло. Спостерігалися добрі косметичні і функціональні результати, а саме: стан рельєфу верхньої пальпебро-орбітальної складки, форми кукси, висоти очної щілини, положення та рухливість протезу. Об'єм рухів очного протезу був достатнім. Естетичним результатом пацієнт залишився задоволений.

Спостереження відбувалося з травня 1999 року по теперішній час. Пацієнт знаходиться на диспансерному обліку в офтальмолога Вінницького УТОСа. Санація очного протеза здійснювалася як лікарем-офтальмологом, так і самостійно пацієнтом. За вказаний період заміна індивідуального очного протеза відбувалася 5 разів. Остання заміна – у вересні 2025 року в силу соціальних та фінансових проблем, пов'язаних з епідемією Covid-19 та початком повномасштабної російсько-української війни.

Враховуючи досить тривалий термін спостереження (27 років) відмічається те, що ефекти очного протезування і косметичний, і функціональний, і психологічний виявилися достатньо стабільні. Зберіглися форма і здоровий стан кон'юнктивальної порожнини, правильне положення повік і вій, хоча дещо знизився тонус верхньої повіки. Рухливість очного протеза відповідає естетичним вимогам пацієнта. Емоційне напруження відмічається тільки на час відсутності очного протеза в кон'юнктивальній порожнині під час його санації.

Із особливостей проведеного хірургічного втручання слід відзначити, що запропонований спосіб формування післяенуклеаційної куки полягає в тому, що імплантат з будь-якого матеріалу відповідної форми і розміру можна помістити в «футляр» з консервованої твердої мозкової оболонки зашиваючи по периметру обвивним синтетичним швом. Після імплантації його в жирову клітковину орбіти до «футляру» пришиваються чотири прямі м'язи. Відповідно до стану та довжини м'язи можна пришити на різних рівнях, щоб не порушувалася рівновага їхньої роботи. М'язи добре зростаються з донорською твердою мозковою оболонкою, що попереджає зміщення і забезпечує біосумісність та добру рухливість куки. Зменшення ваги запропонованого імплантата сприяє послабленню тиску на нижню повіку і запобігає його просіданню донизу.

Сформована таким чином кука стає доброю опорою для індивідуального очного протеза, забезпечує достатній об'єм його рухів і, як результат, дає тривалий косметичний ефект та естетичне задоволення пацієнтом.

## ДИСКУСІЯ

Під час аналізу даних літератури встановлено, що найчастішою причиною виконання енукеації є травма, яка становить від 37% (Німеччина) до 62.5% (Китай) [4, 5, 6] усіх виконаних енукеацій. Після повномасштабного вторгнення Росії в лютому 2022 року, в Україні зросла кількість тяжких травм очей як серед військових, так і серед цивільного населення. Згідно даних, опублікованих Healio, 2023, в Україні щотижня фіксується понад 50 випадків поранення ока, що потребують госпіталізації [7]. З урахуванням

того, що середній вік пацієнтів, яким проводиться енукеація (внаслідок військової травми), значно змістився у бік молодшого, на сьогодні перед лікарями стоїть не лише питання лікування таких пацієнтів, а й надання можливості подальшої косметичної, а відповідно й психологічної реабілітації.

Археологічні знахідки свідчать, що ще в третьому тисячолітті до нашої ери були відомі техніки заміщення відсутнього ока косметичними дорогоцінними імплантатами [8], виготовленими з золота, що кріпились до очниці золотими нитками.

Згідно даних літератури (Beard, 1910), лікувальна енукеація вперше була виконана у 1555 р. Johannes Lange. Енукеація більш подібна до сучасних технік, з виконанням перитомії кон'юнктиви та пересіченням прямих м'язів ока, була вперше одночасно виконана та описана у 1840-х роках O'Ferral та Bonnet [9]. Однак незважаючи на більш анатомічний підхід до видалення очного яблука, косметичний дефект залишався значним з подальшим погіршенням за рахунок виникнення синдрому постенуклеаційної лунки (СПЕЛ).

Наступні модифікації енукеації були націлені на косметичну складову та відновлення об'єму вмісту орбіти.

У 1885 році Philip H. Mules здійснив перше відоме імплантування скляної сфери в орбіту, що започаткувало практику відновлення об'єму орбітальної ділянки [10, 11].

До середини ХХ століття використовували непористі імпланти (скло, поліметилметакрилат, силікон): вони були не високовартісними, однак мали обмежену рухливість і високий ризик міграції [12].

З 1989 року почалася ера пористих імплантів з гідроксиапатиту та пористого поліетилену. За рахунок своєї структури дані імпланти з часом проростали фібро-васкулярною тканиною, що забезпечувало кращу рухливість та локалізацію імплантата [13]. Додаткове обгортання гідроксиапатитового імплантата природними чи синтетичними матеріалами (донорська склера, марсилен, ін.) [14] забезпечувало кращу рухливість протезу за рахунок можливості фіксації до імплантів прямих м'язів ока. Крім того, імпланти з гідроксиапатиту в подальшому давали можливість постановки штифта, до якого можна кріпити протез. Однак жодними дослідженнями покращення рухливості протезу за допомогою кріплення на штифт підтверджено не було [15].

Крім того, якщо донедавна вважалося, що СПЕЛ виникає за рахунок атрофії жирової клітковини в орбіті після енукеації, то на сьогодні встановлено, що синдром постенуклеаційної лунки – це багатofакторний та варіабельний синдром, спричинений ротаторним зміщенням вмісту орбіти

разом із ретракцією екстраокулярних м'язів та можливою резорбцією орбітального імплантату, особливо якщо він виготовлений з гідроксиапатиту [16].

Незважаючи на постійні пошуки покращення можливостей хірургічного виконання енуклеації та варіації імплантів, Американське товариство офтальмо-пластичної та реконструктивної хірургії (ASOPRS) опублікувало дані, згідно з якими навіть сучасні техніки енуклеації мають низку ускладнень. Найчастішими ускладненнями, що виникали при встановленні нефіксованих імплантів, були їх оголення (3,2%) та інфекція (0,4%). Для фіксованих імплантів найпоширенішими ускладненнями, про які повідомлялося, були гнійна гранульома (13,7%), оголення (5,7%) та виділення (5,7%) [17].

Формування об'ємної опорної післяенуклеаційної кукси шляхом введення різних матеріалів в кон'юнктивальну порожнину сприяє усуненню анофтальмічного синдрому, що проявляється деформацією самої кукси і кон'юнктивальної порожнини, западінням верхньої повіки та поглибленням пальпеброорбітальної складки. Також це покращує косметичну та лікувально-профілактичну функцію очного протеза.

Існують різні види трансплантації імплантів, що використовуються для формування післяенуклеаційної кукси (аутопластика, аллопластика, ксенопластика, експластика). Однак при всіх варіантах може спостерігатися зміщення, мала рухливість, а також відторгнення та вихід у кон'юнктивальну порожнину. Підвищені вимоги ставляться до імплантів, що використовуються після видалення травмованого ока, м'язи якого, як правило, пошкоджені, вкорочені, рубцевозмінені. Фіксувати їх до імплантата складно, а часто і неможливо.

Застосування біологічних тканин в якості пластичного матеріалу використовується досить давно. У 80-х роках ХХ століття широко використовували аллохрящ. Однак не завжди це задовольняє офтальмохірургів; крім того, з кожним роком зростають юридичні вимоги до одержання донорського матеріалу [18]. Застосування аллопластичних матеріалів в офтальмології обмежується епідеміологічними ризиками.

Створення синтетичних полімерних матеріалів для відновлення анатомо-функціональних порушень стало актуальним завданням. Застосування в офтальмології силікону, поліетилену, політетрафторетилену та гідроксиапатитів показало, що вони недостатньо біосумісні та не гарантують проростання в них біологічної тканини. Новими можливостями володіють небіологічні імплантати з пористою порожнистою структурою, які здатні до біоінтеграції з навколишніми орбітальними тканинами. Одним із них є гібридний гідрогель [1].

Щодо досягнення задовільного косметичного та функціонального ефекту при очному протезуванні, то вони значно полегшуються в тих випадках, коли: кон'юнктивальна порожнина не звужена, не деформована, вільна від спайок, зрощень, поліпозних розростань; склепіння рухливі і мають достатню глибину; кукса розташована центрально, високомобільна, достатньо випукла, має широку основу і помірний об'єм; повіки не мають дефектів, займають правильне положення, зберігають м'язовий тонус.

На жаль, не так часто бувають такі сприятливі умови для протезування. Досить часто, особливо після бойової травми ока, доводиться протезувати осіб, у яких наявні ті чи інші дефекти кон'юнктивальної порожнини і повік як наслідок механічних пошкоджень, хімічних та термічних опіків, захворювань, що передували видаленню очного яблука. Причинами патологічних змін кон'юнктивальної порожнини і повік можуть бути і недоліки в техніці енуклеації, післяенуклеаційна променева терапія, тривале неносіння очного протеза, хронічні запальні процеси кон'юнктиви, зумовлені різними причинами (інфекція, дефекти поверхні протеза та інші).

Враховуючи наявну в літературі інформацію та реалії українського сьогодення, метою хірурга, що виконує енуклеацію, окрім лікування основного захворювання, є заповнення об'єму орбіти, симетрична рухливість протезу та максимально задовільний косметичний ефект. Отже, постійний пошук нових можливостей хірургічної техніки енуклеації, що забезпечить тривалий ефект, який відповідає усім бажаним критеріям, залишається одним з пріоритетних напрямків досліджень.

## ВИСНОВКИ

Енуклеація – традиційний хірургічний метод видалення очного яблука із глибокою історією, модернізований використанням різних імплантів, які значно покращили клінічні результати. Однак остаточних переваг за різними типами матеріалів ще не отримано.

Представлений спосіб утворення опорно-рухової післяенуклеаційної кукси показав добрі безпосередні й віддалені результати косметичного протезування (стан рельєфу верхньої пальпебро-орбітальної складки, форми кукси, висоти очної щілини, положення в орбіті та рухливість протезу).

**Перспективи подальших досліджень.** Війна в Україні посилила потребу в новаціях такої хірургії, продемонструвавши важливість вдосконалення методик, підтримки та ресурсів для постраждалих. Майбутні дослідження повинні фокусуватися не лише на технічній частині, а й на соціально-психологічному відновленні пацієнтів.

## ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Автори дотримувались етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та міжнародних стандартів для публікацій у медичних журналах.

### Декларація використання генеративного ШІ у підготовці рукопису

Під час підготовки рукопису автори використовували інструменти на основі генеративного штучного інтелекту виключно для технічної допомоги, зокрема для перевірки граматики, орфографії, стилістичної узгодженості та коректності оформлення посилань. Зазначені інструменти не застосовувалися для створення наукового контенту, інтерпретації результатів, формування висновків або ухвалення наукових рішень. Уся відповідальність за зміст, достовірність та оригінальність рукопису повністю покладається на авторів.

## ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE»

(*International Committee of Medical Journal Editors*), яка доступна за посиланням: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв або іншими організаціями, чий продукт, послуги чи фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

## ВНЕСОК АВТОРІВ

Кривецька Н. В.<sup>A, B, D, F</sup>

Комаровська І. В.<sup>B, D, F</sup>

Балдинюк А. Г.<sup>A, E</sup>

Гржимальська К. Ю.<sup>F</sup>

**Подяка.** Автори дякують Довгалюку Юрію Павловичу, кандидату медичних наук, доценту кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (до 2016 року) за вклад в розробку оригінального способу формування постенуклеаційної опорно-рухової кукси.

## REFERENCES

1. Maletskyi, A. P., Samchenko, Y. M., Vit, V. V., Bigun, N. M., & Kernosenko, L. O. (2018). The developing of the hybrid hydrogel witch based on polyvinyl alcohol and acrylic gel and study the reaction of the orbital soft tissues and auricular concha during the experiment to the developed implant material. *Archives of Ophthalmology of Ukraine*, 6(2), 20-27. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.6.2.2018.172220>
2. Farokhfhar, A., Ahmadzadeh-Amiri, A., Sheikhezadee, M. R., Gorji, M. A. H., & Ageai, N. (2017). Common causes of eye enucleation among patients. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 8(2), 150. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5523519/>
3. Kostenko, P. O., Yakymenko, S. A., Nasinnyk, I. O., & Pasechnikova, N. V. (2018). Treatment of anophthalmic syndrome and formation of a functional stump using the orbital implant «NUBIPLANT». In *Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of Ophthalmologists dedicated to the 80th Anniversary of the Ukrainian Society of Ophthalmologists* (pp. 98-99). Ukraine.
4. Geirsdottir, A., Agnarsson, B. A., Helgadottir, G., & Sigurdsson, H. (2014). Enucleation in Iceland 1992-2004: study in a defined population. *Acta ophthalmologica*, 92(2), 121-125. <https://doi.org/10.1111/aos.12004>
5. Cheng, G. Y., Li, B., Li, L. Q., Gao, F., Ren, R. J., Xu, X. L., & Jonas, J. B. (2008). Review of 1375 enucleations in the TongRen eye centre, Beijing. *Eye*, 22(11), 1404-1409. <https://www.nature.com/articles/6702919>
6. De Gottrau, P., Holbach, L. M., & Naumann, G. O. (1994). Clinicopathological review of 1146 enucleations (1980-90). *British journal of ophthalmology*, 78(4), 260-265. <https://doi.org/10.1136/bjo.78.4.260>
7. Q&A: In the largest eye hospital in Ukraine, war-related injuries are part of the routine. (2023, August 29). *Healio Ophthalmology*. <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20230829/qa-in-the-largest-eye-hospital-in-ukraine-warrelated-injuries-are-part-of-the-routine>
8. Moghadasi, A. N. (2014). Artificial eye in burnt city and theoretical understanding of how vision works. *Iranian Journal of Public Health*, 43(11), 1595. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4449516/>
9. Beard, C. H. (1914). *Ophthalmic Surgery; a Treatise on Surgical Operations Pertaining to the Eye and Its*

- Appendages: With Chapters on Para-operative Technic and Management of Instruments. P. Blakiston's son & Company.
10. American Society of Ocularists. Resources & FAQs. [https://www.ocularist.org/resources\\_faqs.asp](https://www.ocularist.org/resources_faqs.asp)
  11. Mules, P. H. (1990). Evisceration of the globe with artificial vitreous. *Advances in ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 8, 69-72. <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=19443656>
  12. Shields, C. L., Shields, J. A., De Potter, P., & Singh, A. D. (1994). Problems with the hydroxyapatite orbital implant: experience with 250 consecutive cases. *British journal of ophthalmology*, 78(9), 702-706. . <https://doi.org/10.1136/bjo.78.9.702>
  13. Custer, P. L., Kennedy, R. H., Woog, J. J., Kaltreider, S. A., & Meyer, D. R. (2003). Orbital implants in enucleation surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 110(10), 2054-2061. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00857-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00857-1)
  14. Soll, D. B. (1974). Donor sclera in enucleation surgery. *Archives of Ophthalmology*, 92(6), 494-495. <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/631425>
  15. Wladis, E. J., Aakalu, V. K., Sobel, R. K., Yen, M. T., Bilyk, J. R., & Mawn, L. A. (2018). Orbital implants in enucleation surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 125(2), 311-317. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642017324387>
  16. Rokohl, A. C., Kopecky, A., Trester, M., Wawer Matos, P. A., Pine, K. R., & Heindl, L. M. (2022). Post-enucleation socket syndrome – a novel pathophysiological definition. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 260(8), 2427-2431. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-022-05648-z>
  17. Su, G. W., & Yen, M. T. (2004). Current trends in managing the anophthalmic socket after primary enucleation and evisceration. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 20(4), 274-280. [https://journals.lww.com/op-rs/abstract/2004/07000/current\\_trends\\_in\\_managing\\_the\\_anophthalmic\\_socket.5.aspx](https://journals.lww.com/op-rs/abstract/2004/07000/current_trends_in_managing_the_anophthalmic_socket.5.aspx)
  18. Bigun, N. M., Vit, V. V., Maletskiy, A. P., & Dubkova, V. I. (2017). Responses of the rabbit's soft tissue of the orbit and periorbital area, and orbital bone structures to the introduction of the polymer composition implant and PFTE implant. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*, 6, 57-64. <https://www.ozhurnal.com/sites/default/files/2017-6-10.pdf>

**Abstract****AN ORIGINAL SURGICAL TECHNIQUE FOR CREATING A FUNCTIONAL LOAD-BEARING STUMP WITH SUBSEQUENT COSMETIC PROSTHETIC REHABILITATION: LONG-TERM OUTCOME ANALYSIS**Nelia V. Kryvetska<sup>1</sup>, Inna V. Komarovska<sup>1</sup>, Alla H. Baldyniuk<sup>2</sup>, Kateryna Yu. Hrizhymalska<sup>1</sup><sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Vinnytsia, Ukraine<sup>2</sup>Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M. I. Pirogov, Vinnytsia, Ukraine

**Introduction.** The increasing number of craniofacial and ocular injuries, especially those associated with combat and severe trauma, has made enucleation and subsequent cosmetic rehabilitation a significant problem in modern ophthalmology. Successful ocular prosthetics largely depend on the formation of a stable, mobile post-enucleation socket, which directly affects cosmetic appearance, functional outcomes, and psychological well-being. Despite the wide variety of orbital implants and surgical techniques available, achieving a long-term stable result remains a clinical challenge.

**Aim.** To evaluate long-term functional outcomes of a post-enucleation functional stump created using an original surgical technique.

**Materials and methods.** A clinical case of a patient who underwent enucleation of the right eye following severe ocular trauma was analyzed. A mobile supportive socket was formed using an original surgical technique involving a reduced-weight orbital implant made of preserved cartilage enclosed in donor dura mater. Extraocular muscles were sutured to the implant covering, followed by staged ocular prosthetics. Postoperative course, complications, prosthesis motility, and aesthetic outcomes were assessed during long-term follow-up.

**Results.** Throughout the extended observation period, no complications requiring implant replacement or socket revision were observed. The conjunctival sac retained its shape and volume, eyelid position remained anatomically correct, and prosthesis motility was sufficient to ensure a satisfactory cosmetic appearance. Cosmetic, functional, and psychological effects of ocular prosthetics remained stable, contributing to the patient's social adaptation and quality of life.

**Conclusions.** The proposed method of forming a mobile supportive post-enucleation socket demonstrated favorable immediate and long-term outcomes. This technique ensures good biocompatibility, adequate prosthesis motility, and a lasting cosmetic effect, which is particularly relevant given the growing number of severe ocular injuries.

**Keywords:** anophthalmia, anophthalmic socket syndrome, orbital implants, enucleation outcomes, ocular prosthesis, anophthalmic rehabilitation

Received: 5.12.2025

Accepted: 3.02.2026

## ПЕРСПЕКТИВИ АНТИГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ МІАСТЕНІЇ ГРАВІС

Тетяна В. Черній, Володимир І. Черній

Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

### Резюме

**Вступ.** Різноманітність клініко-патогенетичних варіантів міастенії робить завдання пошуку універсальної терапії даного захворювання складним і потребує персоніфікованого підходу.

**Мета.** Проаналізувати можливості імунотерапії у лікуванні генералізованої міастенії гравіс із джерел сучасної літератури для оптимізації лікування у цієї групи пацієнтів. Привести власний досвід впровадження пацієнт-орієнтованого підходу до імунотерапії міастенії гравіс.

**Матеріали та методи.** Бібліосемантичний метод, метод системного аналізу та клініко-неврологічне обстеження хворих на МГ.

**Результати.** Біологічні препарати – моноклональні антитіла, що впливають на імунну систему. Терапія моноклональними антитілами для МГ стає все більш привабливою через її специфічність та ефективність. Лікування пацієнтів з МГ з використанням спрямованих на В-клітини моноклональних антитіл, фрагментів антитіл або селективних інгібіторів показало середню або високу ефективність у ранніх дослідженнях, і деякі з цих методів лікування здаються досить перспективними для подальшої розробки лікарських засобів.

**Дискусія.** Пацієнт-орієнтовний підхід до лікування та реабілітації МГ визначався етіопатогенезом та вираженістю неврологічного дефіциту відповідно до ступеня тяжкості симптомів та форми МГ.

**Висновки.** Комплексна терапія хворих з міастенією має чітку тенденцію до переходу від симптоматичного лікування до патогенетичного, формуються переважно етіопатогенетичні концепції терапії (імуносупресивна терапія). Ідеальна терапевтична стратегія буде орієнтована лише на аутореактивні компоненти імунної системи, не перешкоджаючи нормальним реакціям. Такий підхід буде зосереджений на регуляції імунної системи та сприяє відновленню толерантності до цільових епітопів, специфічних для антигена.

**Ключові слова:** міастенія гравіс, ацетилхоліновий рецептор, антигенспецифічна імунна толерантність, імуносупресивна терапія

### ВСТУП

Найбільш точне відображення суті дефініції Міастенії гравіс Міастенії гравіс (МГ): аутоімунне нервово-м'язове захворювання, в основі якого лежить аутоагресія гуморального імунітету щодо елементів нервово-м'язових синапсів та внутрішньоклітинних структур м'язових волокон (антитіл до ацетилхолінових рецепторів (AChR), м'язовоспецифічної тирозинкінази (MuSK), білка 4, пов'язаного з рецепторами ліпопротеїдів низької щільності (LRP4), ріанодинових рецепторів, тітину та антигенів скелетної мускулатури) [1].

Різноманітність клініко-патогенетичних варіантів міастенії робить завдання пошуку універсальної терапії даного захворювання складним і потребує персоніфікованого підходу. У зв'язку з цим в даний час комплексна терапія хворих з міастенією має чітку тенденцію до переходу від симптоматичного лікування до патогенетичного, формуються переважно етіопатогенетичні концепції терапії (імуносупресивна терапія), а також уточнюється доцільність та ефективність ранньої тимектомії [1].

Сучасні методи лікування МГ не є лікувальними та не є антигенспецифічними. Вони переважно

досягають або симптоматичного полегшення для пацієнтів, або працюють шляхом загальної імуносупресії, що потенційно призводить до значних побічних ефектів.

Раціональне лікування міастенії включає засоби симптоматичної терапії (інгібітори ацетилхолінестерази, препарати калію, калійзберігаючі діуретики), короткострокової імунотерапії (внутрішньовенні імуноглобуліни, методи екстракорпоральної гемокорекції, плазмаферез і тимектомію), довгострокової імунотерапії (глюкокортикостероїди, цитостатики, таргетні препарати), тимектомію, а також низку нових терапевтичних засобів [2].

Інгібітори ацетилхолінестерази є препаратами першої лінії терапії міастенії, оскільки збільшують кількість ацетилхоліну та тривалість його взаємодії з ацетилхоліновими рецепторами, що забезпечує компенсацію функції інактивованих рецепторів на час дії препарату [3].

Плазмовий обмін (PLEX) та внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg) зазвичай вважаються короткостроковими методами лікування та використовуються при міастенічному кризі або загостренні [4]. Ефективність PLEX полягає у прямому видаленні патогенних аутоантитіл і компонентів шляху комплементу та змінах у профілі цитокинів. PLEX і IVIg в даний час часто використовуються як один з методів лікування першої лінії при міастенічному кризі або при підготовці до хірургічного втручання (тимектомія) у пацієнтів з МГ з бульбарними та респіраторними симптомами [5].

Тимектомія була одним із перших визнаних лікувальних підходів до МГ і є обов'язковою, якщо є тимомма [6]. Ефективність тимектомії при МГ, не пов'язаній з тимомою, була продемонстрована у багатоцентровому міжнародному рандомізованому сліпому дослідженні (дослідження MGTX) у пацієнтів з AChR Ab+ МГ у віці 18-65 років та тривалістю МГ менше 5 років [7].

Відповідь на терапію може відрізнятись залежно від профілю аутоантитіл, клінічних проявів та початку захворювання. Наприклад, пацієнти з MuSK-MG зазвичай недобре реагують на інгібітори ацетилхолінестерази, а тимектомія корисна в основному для пацієнтів з раннім початком AChR-MG [6].

Сучасні методи лікування пов'язані з можливими значними побічними ефектами, включаючи шлунково-кишкові розлади, підвищений ризик інфекції та пошкодження печінки, а також збільшення ваги, підвищений рівень цукру в крові, втрату кісткової маси та синдром Кушинга, як і при хронічному використанні стероїдів [3].

## МЕТА

Проаналізувати можливості імунотерапії у лікуванні генералізованої міастенії гравіс із джерел сучасної літератури для оптимізації лікування у цієї групи пацієнтів. Привести власний досвід впровадження пацієнт-орієнтованого підходу до імунотерапії міастенії гравіс.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Бібліосемантичний метод, метод системного аналізу та клініко-неврологічне обстеження хворих на МГ.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Міастенія гравіс (МГ) є прототипом органоспецифічного аутоімунного розладу, що впливає на структуру та функцію нервово-м'язової сполуки (NMJ), викликаючи слабкість та стомлюваність скелетних м'язів. Це захворювання, опосередковане Т-клітинами та аутоантитілами проти ацетилхолінового рецептора (AChR).

Антитіла до AChR виявляються приблизно у 85% пацієнтів з МГ, такі випадки відносять до підгрупи AChR-MG. У меншій кількості пацієнтів виявляються аутоантитіла проти інших білків NMJ, таких як специфічна м'язова кінзаза (MuSK) (~9% пацієнтів) або білок 4, пов'язаний з рецептором ліпопротеїнів низької щільності (LRP4) (~2% пацієнтів) [8].

AChR є трансмембранним пентамерним глікопротеїном, який разом з іншими білками (включаючи MuSK та LRP4) утворює кластерний комплекс у постсинаптичній мембрані NMJ. Цей комплекс дозволяє передавати збуджуючі сигнали від аксонального закінчення рухових нейронів до м'яза. AChR складається з п'яти субодиниць зі стехіометрією  $(\alpha 1)2\beta 1\epsilon\delta$  у дорослих та  $(\alpha 1)2\beta 1\gamma\delta$  у фетальних або денервованих м'язах. Кожна субодиниця складається з N-кінцевого позаклітинного домену (ECD), чотирьох трансмембранних доменів (TM1-TM4) та значною мірою неструктурованого внутрішньоклітинного домену між TM3 та TM4. ECD містять більшість епітопів аутоантитіл, що відносяться до захворювання [2].

Зокрема, ECD субодиниці AChR  $\alpha 1$  ( $\alpha 1$ -ECD), мабуть, є мішенню більшості аутоантитіл, специфічних до AChR. Він містить так звану основну імуногенну область (MIR), групу епітопів МГ, що перекриваються, з центральним ядром, розташованим між амінокислотами 67 і 76. AChR-реактивні CD4+ Т-клітини давно були виявлені у пацієнтів з МГ і необхідні для залежної від Т-клітин продукції високоафінних аутоантитіл В-клітинами. Аналіз основи активації Т-клітин виділив реактивні пептиди Т-клітин, більшість з яких походить від  $\alpha 1$ -ECD.

Таким чином, епітопи Т- та В-клітин, мабуть, в основному походять від  $\alpha$ 1-ECD, що вказує на його значущість у розробці AChR-MG, заснованої на антигенспецифічній індукції толерантності [2].

Лікування пацієнтів з рефрактерною МГ не є ефективними при застосуванні традиційних методів, тому розробляються нові біологічні методи лікування МГ, націлені на молекули запальної реакції: інгібітори комплементу, інгібітори неонатальних рецепторів (FcRn), анти-В-клітинні препарати та інгібітори рецепторів ІЛ-6, компоненти, які були досліджені з деякими позитивними результатами [8]. Інгібітори комплементу (наприклад, екулізумаб) або інгібітори неонатальних рецепторів FC (наприклад, ефгартігімод) схвалені FDA для лікування генералізованої МГ з позитивними антитілами до AChR [9].

Біологічні препарати – моноклональні антитіла, що впливають на імунну систему. Таргетна терапія з використанням моноклональних антитіл є новим підходом у лікуванні МГ, надаючи надію на можливість змінити прогноз ведення пацієнтів з рефрактерною МГ вже найближчими роками. Для забезпечення найбільш відповідного біологічного лікування для кожного пацієнта потрібне встановлення біомаркерів (спектру аутоантитіл) та накопичення доказів терапевтичної відповіді [10].

Найбільший інтерес становить препарат ритуксимаб, який вибірково зв'язується з антигеном CD20 та ініціює імунологічні реакції, що опосередковують лізис В-лімфоцитів як засобу ранньої імуносупресивної дії (B-cells depletion), ключових ланок у імунопатогенезі МГ. Ритуксимаб являє собою гуманізоване химерне моноклональне антитіло, спрямоване на CD-20, що призводить до комплемент-опосередкованої цитотоксичності, виснаження клітин CD-20+, запобігаючи активації та проліферації В-клітин. Дослідження показали, що використання ритуксимабу дозволяє значно скоротити або припинити прийом стероїдів та інших імунодепресантів. Ефективність ритуксимабу більш очевидна в разі МГ з антитілами до м'язовоспецифічної тирозинкінази (MuSK Ab+) порівняно порівняно з пацієнтами з антитілами до ацетилхолінового рецептора (AChR Ab+), водночас 70-89% досягають мінімального статусу прояву (MMS) або кращого в разі MuSK Ab+ МГ порівняно з 30-47% при AChR Ab+ МГ і частотою ремісії 47% проти 16% відповідно [11]. Також було показано, що ритуксимаб безпечний та ефективний у пацієнтів з AChR Ab+ з пізнім початком, рефрактерним до лікування [7].

Курс лікування включає 375 мг/м<sup>2</sup> щотижня протягом 4 тижнів або дві інфузії доз 1000 мг з інтервалом у два тижні, хоча нижчі дози також продемонстрували ефективність. Повторні цикли проводять з інтервалом у 3-6 місяців, якщо це

клінічно показано [12]. Побічні ефекти включають інфузійні реакції (свербіж, припливи, задишка і озноб), інфекцію, гематологічні порушення, гніздову алопецію і пароксизмальну фібриляцію передсердь. Ритуксимаб може призводити до тяжких реактивацій вірусу гепатиту В (HBV), тому пацієнти, перед початком лікування, повинні пройти скринінг на інфекцію HBV шляхом тестування. Ритуксимаб також був пов'язаний з реактивацією інфекції гепатиту С та туберкульозу, що потребує серологічного обстеження перед початком лікування [7].

Екулізумаб – це моноклональне антитіло, яке впливає на білок C5 в каскаді комплементу, інгібуючи його розщеплення і згодом запобігаючи вивільненню прозапальних медіаторів та утворенню комплексу мембранної атаки (membrane attack complex, MAC), цим зменшуючи опосередковане комплементом ушкодження в NMJ [13]. Безпека та ефективність Екулізумабу для лікування рефрактерної МГ доведені у дослідженні REGAIN у пацієнтів з рефрактерною MGFA класу II-IV AChR Ab+ генералізованою МГ. Пацієнти, які отримували екулізумаб протягом 26 тижнів продемонстрували значне поліпшення за шкалами MG-ADL і QMG, при цьому близько 60% пацієнтів досягли поліпшення та 25% досягли мінімального прояву, проти 41% та 13%, відповідно, у групі плацебо [14]. Чи є екулізумаб ефективним при лікуванні міастенічного кризу не встановлено. Рекомендований режим включає 900 мг на тиждень протягом 4 тижнів, а потім 1200 мг на 5 тижнів і кожні два тижні після цього [14]. Поширені побічні ефекти включають головний біль, нудоту, діарею, інфекцію верхніх дихальних шляхів, назофарингіт та артралгію. Рекомендується вводити менінгококову (полівалентну + менінгокок В) вакцину не менше ніж за два тижні до початку прийому екулізумабу, а потім через місяць провести ревакцинацію, оскільки інгібування комплементу може підвищити ризик зараження інкапсульованими бактеріями, такими як *Neisseria meningitidis* [7].

Ефгартігімод (efgartigimod) складається з Fc-фрагмента IgG1, розробленого для збільшення його спорідненості до ділянки зв'язування IgG FcRn. Неонатальний фрагмент рецептора, що кристалізується (FcRn), експресується різними клітинами і тканинами, включаючи ендотеліальні клітини, і відіграє роль у рециркуляції IgG, таким чином збільшуючи його період напіврозпаду в кровотоці за рахунок зменшення його деградації в лізосомах [15].

Блокатори FcRn прискорюють деградацію, тим самим знижуючи циркулюючі рівні патогенних IgG, а отже і наступні патогенні події, такі як активація комплементу. Хоча блокатори FcRn також знижують рівень непатогенного IgG, вони мають

обмежений ризик схильності до серйозних інфекцій, оскільки вони не знижують рівні IgA або IgM, а також не погіршують вироблення або якість Ig G. Ефгартигімод складається з Fc-фрагмента IgG1, розробленого для збільшення його спорідненості до ділянки зв'язування IgG FcRn. Ефгартигімод отримав схвалення FDA для AChR Ab+MG у 2021 році. Терапія ефгартигімомом призвела до зниження рівнів AChR Abs до 40-70% від початкового рівня, починаючи з 15-го дня після першої дози, і стійке зниження спостерігалось до 29-го дня у всіх, крім одного пацієнта. Максимальне поліпшення показників MG-ADL та кількісних показників MG відбулося через 1-2 тижні після 4-ї інфузії. Наступне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження фази 3 (ADAPT) показало поліпшення >2 балів у MG-ADL після першого циклу інфузії у 68% тих, хто отримав ефгартигімод, порівняно з 30% тих, хто отримав плацебо. Ефгартигімод в цілому дуже добре переносився, найпоширенішим побічним ефектом були головні болі, але його поширеність була такою ж, як у плацебо. Інфекції, які в основному були легким або з середнім ступенем тяжкості, були відзначені у 46% пацієнтів у групі ефгартигімоду порівняно з 37% пацієнтів у групі плацебо [7].

Інгібітори комплементу зазвичай краще працюють проти AChR-MG, у той час як агенти, що виснажують В-клітини, такі як ритуксимаб, пропонуються як друга черга опцій для рефрактерної MuSK-MG [16].

Дослідники прагнуть розробити антигенспецифічний терапевтичний підхід, заснований на відновленні толерантності до AChR, аутоантигену МГ що домінує. З цією метою використовували розчинну мутовану форму людського  $\alpha 1$ -ECD, яка включає велику частину аутореактивних Т-клітинних епітопів МГ, і досліджували терапевтичну ефективність внутрішньовенного введення в експериментальній аутоімунній моделі МГ у щурів. Виявили, що повторне внутрішньовенне введення  $\alpha 1$ -ECD протягом 12 днів призводило до стійкого поліпшення симптомів захворювання в залежності від дози та часу. Немає ознак токсичності у тварин, які отримували  $\alpha 1$ -ECD, проводяться подальші дослідження, щоб повністю з'ясувати імунологічний механізм, що лежить в основі ефекту лікування. Доведено, що  $\alpha 1$ -ECD є потенційно новим першим у своєму класі препаратом для клінічного застосування при МГ [2].

Ще одна нова терапевтична дія, спрямована на антигенспецифічний аутоімунітет. Застосування COUR наночастинки (CNP-106) – це антигенспецифічна імунна толерантна терапія, спрямована на AChR, щоб зупинити патогенний механізм МГ. Дані експериментальних моделей

припускають потенційну користь CNP-106 для пацієнтів за рахунок перепрограмування імунної системи на AChR та зупинення прогресування захворювання [5]. Після внутрішньовенного введення частинки CNP-106 поглинаються макрофагами маргінальної зони в селезінці, макрофагами в печінці та ретикулоендотеліальною системою/ системою мононуклеарних фагоцитів (RES/MPS). Передбачуваний механізм дії залежить від поглинання частинок антигенпрезентуючими клітинами (АПК), зокрема, селезінковими макрофагами маргінальної зони та печінковими АПК, що експресують рецептори-сміттярі, такі як рецептор макрофагів з колагеновою структурою, аналогічно очищенню від апоптогичного сміття [17, 18].

Попередні дані, отримані в експериментальній моделі аутоімунної МГ у мишей, свідчать про те, що CNP-106 безпечний і викликає толерантність до аутореактивних Т-клітин, що призводить до покращення м'язової функції [5, 18]. CNP-106 має потенціал викликати толерантність до AChR та покращувати клінічні симптоми міастенії без необхідності широкої імуносупресії або хронічного дозування [19].

Терапія моноклональними антитілами (МАТ) для МГ стає все більш привабливою через її специфічність та ефективність. Цільовими біомаркерами В-клітин є переважно кластер білків диференціації (CD), які опосередковують дозрівання, диференціацію або виживання патогенних В-клітин. Додаткові методи лікування, спрямовані на В-клітини, включають неспецифічні пептидні інгібітори, які націлені переважно на певні підгрупи В-клітин. Основними цілями таких методів лікування є перехоплення аутоантитіл та запобігання виникненню запальної реакції, яка сприяє патогенезу МГ. Лікування пацієнтів з МГ з використанням спрямованих на В-клітини моноклональних антитіл, фрагментів антитіл або селективних інгібіторів показало середню або високу ефективність у ранніх дослідженнях, і деякі з цих методів лікування здаються досить перспективними для подальшої розробки лікарських засобів [20].

## ДИСКУСІЯ

У Державній науковій установі «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами лікування хворих з МГ проводиться у відділенні неврології та нейрофізіології, у ВВМ та ІК (у разі потреби стаціонарного лікування) з можливістю лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВАІТ). Пацієнт-орієнтовний підхід до лікування та реабілітації МГ визначався етіопатогенезом та вираженістю неврологічного дефіциту відповідно до ступеня тяжкості симптомів та форми МГ. Наводимо приклад цілеспрямованої імунотерапії.

**16.10.2024** Пацієнтка В., 1937 р. н., звернулася у відділення Неврології та нейрофізіології в жовтні 2024 року зі скаргами на «носовий» відтінок голосу, утруднене ковтання (протягом трьох років), почуття кому та спазму у горлі, поперхування під час ковтання, відчуття втоми, яке посилюється протягом дня. Вважає себе хворою останні 3 роки, коли вперше відчула утруднення ковтання. Лікувалася у ЛОР відділенні КЛ Феофанія з 25.08.22 по 01.09.22 з діагнозом: Ларингоспазм. На МРТ ГМ (29.08.22) МР ознаки церебральної мікроангіопатії. МРТ: даних за гостру вогнищеву та об'ємну патологію не має. Стан пацієнтки залишався важким. У вересні 2024 року оглянута неврологом Відділення неврології та нейрофізіології ДНУ «ЦІТОЗ» ДУС, рекомендовано: ЕНМГ стимуляційна м'язів обличчя, СКТ ОГП, аналіз крові на рівень антитіл до ацетилхолінових рецепторів.

На стимуляційній ЕНМГ м'язів обличчя (01.08.2024 р.) – виявлені ознаки ЕМГ-порушення нервово – м'язової передачі по міастенічному типу. На СКТ ОГП (02.08.2024) – КТ-ознаки одиночних вузликів, ймовірно післязапального генезу, кисти середостіння. Оглянута торакальним хірургом (16.09.2024) – бронхогенна кіста, що анатомічно не пов'язана з вилочковою залозою.

**В аналізі крові на рівень антитіл до ацетилхолінових рецепторів (03.10.2024) – 32,6 нмоль/л.**

В неврологічному статусі: в свідомості, астенозована. Орієнтована, адекватна. Очні щілини, зіниці D=S. Двобічний парез конвергенції. Рух очних яблук у повному обсязі. Ністагму, диплопії не має. Обличчя симетричне, язик по серединній лінії, розпластаний. Глоткові рефлекс та рефлекс з піднебіння відсутні. Виражена дисфонія, дисфагія. Дизартрії немає. М'язова сила, м'язовий тонус в кінцівках задовільні. Сухожилкові рефлекс з рук D=S, з ніг знижені, D=S. Патологічні стопні знаки відсутні. Пальценосову пробу виконує задовільно. У позі Ромберга похитується. Менінгеальні знаки, порушення чутливості, парези відсутні.

Діагноз: Міастенія *gravis*, бульбарна форма, стаціонарний перебіг, без достатньої компенсації АХЕП. ЦВХ. ДЕП II ст., з помірними вестибулярними порушеннями. ЦАС. ГХ II.

Пацієнтці було призначено для постійного прийому – **пиридостигміну бромід** 1 таб. 3 р/д, метилпреднізолон 64 мг вранці через день після сніданку, **пантопразол** 40 мг 1 р/д в обід, спіронолактон 25 мг 1 р/д – 10 днів кожного місяця, калію хлорид 750 2 р/д, кальцій у комбінації з вітаміном D 2 таб. ввечері.

Також у жовтні 2024 отримала курс стаціонарного лікування в умовах ВВМ та ІК ЦСД з покращенням: холіна альфосцерат 1000 мг в 100,0 фіз. розчину в/в крап. № 10,

етилметилгідроксипіридину сукцинат 5,0 в/в № 10, іпідакрину гідрохлорид 1,0 1,5% в/м № 10 з покращенням у вигляді поліпшення фонації та артикуляції мовлення.

Враховуючи вік пацієнтки та незначне зменшення неврологічного дефіциту на фоні прийому симптоматичної терапії (пиридостигміну бромід та метилпреднізолон), а також відсутність швидкого клінічного ефекту від можливого застосування азатиоприна або морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти, як препаратів наступного етапу лікування, було прийняте рішення про застосування ритуксимабу, як засоба ранньої імуносупресивної дії (B-cells depletion).

**28.11.2024 – перший курс імуномодуючої терапії** (ритуксимаб 1000 мг в 700,0 фіз. розчину в/в крап.) з попереднім проведенням премедикації: метилпреднізолон 40 мг в 200,0 фіз. розчину в/в крап., дімедрол 40 мг в/м, розчин для інфузій, що містить натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрію ацетат тригідрат; L-яблучна кислота 1000,0 в/в крап., парацетамол 500 мг в/в крап.

Пацієнтка відчуває суттєве покращення стану у вигляді поліпшення фонації голосу, відмічає значне покращення ковтання, відсутність відчуття кому та спазму у горлі.

В неврологічному статусі: Свідомість ясна. Орієнтована, адекватна. Очні щілини, зіниці D=S. Двобічний парез конвергенції. Рух очних яблук у повному обсязі. Ністагму, диплопії немає. Обличчя симетричне, язик по серединній лінії, розпластаний. Глоткові рефлекс та рефлекс з піднебіння збережені. Дизартрії, дисфагії, дисфонії немає. М'язова сила, м'язовий тонус в кінцівках задовільні. Сухожилкові рефлекс з рук D=S, з ніг знижені, D=S. Патологічні стопні знаки відсутні. Пальценосову пробу виконує задовільно. В позі Ромберга стійка. Менінгеальні знаки, порушення чутливості, парези відсутні.

**12.12.2024 – повторний курс імуномодуючої терапії** (ритуксимаб 1000 мг в 700,0 фіз. розчину в/в крап.) з попереднім проведенням премедикації: метилпреднізолон 40 мг в 200,0 фіз. розчину в/в крап., дімедрол 40 мг в/м, розчин для інфузій, що містить натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрію ацетат тригідрат; L-яблучна кислота 1000,0 в/в крап. 1000,0 в/в крап., парацетамол 500 мг в/в крап.

Пацієнтка відчуває значне покращення стану у вигляді поліпшення фонації голосу, відмічає відновлення ковтання, відсутність відчуття кому та спазму у горлі.

В неврологічному статусі: свідомість ясна. Орієнтована, адекватна. Очні щілини, зіниці D=S.

Двобічний парез конвергенції. Рух очних яблук у повному обсязі. Ністагму, диплопії немає. Обличчя симетричне, язик по серединній лінії, розпластаний. Глоткові рефлекси та рефлекси з піднебіння збережені. Дизартрії, дисфагії, дисфонії немає. М'язова сила, м'язовий тонус в кінцівках задовільні. Сухожилкові рефлекси з рук D=S, з ніг знижені, D=S. Патологічні стопні знаки відсутні. Пальценосову пробу виконує задовільно. В позі Ромберга стійка. Менінгеальні знаки, порушення чутливості, парези відсутні.

Рекомендовано: продовжити прийом пиридостигміну бромід 1 таб. 3 р/д – тривало, метілпреднізолон 64 мг вранці через день після сніданку з поступовим зменшенням дози на 4 мг 2 р. на тиждень, пантопразол 40 мг 1 р/д в обід – тривало, спіронолактон 25 мг 1 р/д – 10 днів кожного місяця, калію хлорид пролонгованої дії 750 2 р/д – тривало, кальцій, у комбінації з вітаміном D 2 таб. ввечері – тривало.

**23.01.2025** Пацієнтка відчуває значне покращення стану у вигляді повного відновлення фонації голосу та ковтання, відсутність відчуття кому та спазму у горлі.

Поступово зменшувала дозу метілпреднізолону з повною відміною (за запропонованою схемою).

В неврологічному статусі: свідомість ясна. Орієнтована, адекватна. Очні щілини, зіниці D=S. Двобічний парез конвергенції. Рух очних яблук у повному обсязі. Ністагму, диплопії немає. Обличчя симетричне, язик по серединній лінії, розпластаний. Глоткові рефлекси та рефлекси з піднебіння жваві. Дизартрії, дисфагії, дисфонії немає. М'язова сила, м'язовий тонус в кінцівках задовільні. Сухожилкові рефлекси з рук D=S, з ніг знижені, D=S. Патологічні стопні знаки відсутні. Пальценосову пробу виконує задовільно. В позі Ромберга стійка. Менінгеальні знаки, порушення чутливості, парези відсутні.

Рекомендовано: пиридостигміну бромід 1 таб. 3 р/д – тривало, спіронолактон 25мг 1раз/д – 10 днів кожного місяця – 1-2міс., калію хлорид 750 2 р/д – тривало, кальцій у комбінації з вітаміном D 2 таб. ввечері – 1-2 міс.

**10.03.2025** Загальний стан пацієнтки стабільний: повністю відновилося фонація голосу, ковтання, відсутнє відчуття кому та спазму у горлі.

Після проведення курсу інфузії ритуксимаба в листопаді-грудні 2024 року стан пацієнтки суттєво покращився. Рівень антитіл до ацетилхолінових рецепторів знизився з 32.6 нмоль/л (03.10.2024) до 22.0 нмоль/л (05.02.2025). Прийом метілпреднізолону припинено повністю в січні 2025.

В неврологічному статусі: свідомість ясна. Орієнтована, адекватна. Очні щілини, зіниці D=S. Двобічний парез конвергенції. Рух очних яблук

у повному обсязі. Ністагму, диплопії немає. Обличчя симетричне, язик по серединній лінії, розпластаний. Глоткові рефлекси та рефлекси з піднебіння жваві. Дизартрії, дисфагії, дисфонії немає. М'язова сила, м'язовий тонус в кінцівках задовільні. Сухожилкові рефлекси з рук D=S, з ніг знижені, D=S. Патологічні стопні знаки відсутні. Пальценосову пробу виконує задовільно. В позі Ромберга стійка. Менінгеальні знаки, порушення чутливості, парези відсутні.

Діагноз: Міастенія *gravis*, бульбарна форма, стаціонарний перебіг, з повною компенсацією АХЕП, стан клінічної ремісії. ЦВХ. ДЕП II ст., з помірними вестибулярними порушеннями. ЦАС. ГХ II.

Рекомендовано: продовжити прийом: пиридостигміну бромід ½ таб. 3 р/д – тривало, калію хлорид 750 мг 2 р/д – тривало.

## ВИСНОВКИ

1. Комплексна терапія хворих з міастенією має чітку тенденцію до переходу від симптоматичного лікування до патогенетичного, формуються переважно етіопатогенетичні концепції терапії (імуносупресивна терапія).

2. Ідеальна терапевтична стратегія буде орієнтована лише на аутореактивні компоненти імунної системи, не перешкоджаючи нормальним реакціям. Такий підхід буде зосереджений на регуляції імунної системи та сприятиме відновленню толерантності до цільових епітопів, специфічних для антигена.

3. Лікування пацієнтів з МГ з використанням засобів ранньої імуносупресивної дії (B-cells depletion) показало середню або високу ефективність у ранніх дослідженнях, і деякі з цих методів лікування здаються досить перспективними для подальшого удосконалення лікарських засобів.

**Перспективи подальших досліджень.** Ця робота виконана згідно плану наукової роботи лікувально-діагностичного центру нервово-м'язових захворювань та реабілітації «ЦІТОЗ». Результати цього дослідження спрямовані на покращення якості діагностики та лікування Міастенії гравіс. Подальші дослідження мають зосередитися на диференційному підході до лікування біологічними препаратами – моноклональними антитілами, що впливають на імунну систему. Такі наукові кроки здатні забезпечити доказову базу для розробки ефективного маршруту лікування Міастенії гравіс. Результати дослідження спрямовані на подовження термінів ремісії міастенії гравіс.

## ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Надані рукописи роботи виконані за рахунок державного фінансування в межах науково-дослідної роботи «Удосконалення стратегії персоналізованого

лікування та реабілітації хворих із серцево-судинними захворюваннями та розладами нервової системи» (№ 0125U000319; термін виконання: 2025-2029).

Автори підтверджують відсутність конфліктів інтересів.

### ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дане дослідження було проведено відповідно до принципів, викладених у Гельсінкській декларації, а також згідно з рекомендаціями, встановленими етичним комітетом Державної наукової установи «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, який схвалив протокол дослідження (протокол № 4 від 28.09. 2025).

Відповідно до норм конфіденційності, усі дані були зібрані анонімно та оброблені з дотриманням чинного законодавства щодо захисту персональних даних, включаючи Загальний регламент захисту даних (GDPR), для забезпечення захисту особистої інформації. Уся інформація використовувалася виключно в рамках цього дослідження та була узагальнена для подальшого аналізу результатів. У цій роботі штучний інтелект не використовувався для генерації тексту, аналізу даних або створення зображень. Увесь контент підготовлено авторами, які несуть повну відповідальність за точність, оригінальність та дотримання етичних стандартів.

### Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що обмеження цього огляду зумовлені як попередньо окресленими рамками тематики, часових періодів і типів досліджень, так і доступністю джерел. Пошукова стратегія охоплювала PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), із визначеними датами індексації. Включені роботи відрізнялися за дизайном і методологічною якістю; у частині досліджень ризик упередженості був підвищеним, а міждослідницька варіабельність показників залишалася істотною, що знижує внутрішню валідність сукупних оцінок і обмежує узагальнюваність висновків на інші популяції та клінічні контексти. Для зменшення зазначених впливів застосовано незалежний подвійний відбір та вилучення даних, розширені комбінації ключових слів і логічних операторів.

### ВНЕСОК АВТОРІВ

Черній Т. В.<sup>A, B, C, D</sup>

Черній В. І.<sup>E, D, F</sup>

### REFERENCES

1. Dresser, L., Wlodarski, R., Rezaia, K., & Soliven, B. (2021). Myasthenia gravis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2235-6). <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
2. Ntoukaki, E., Baltatzidou, V., & Lazaridis, K. (2023). A promising antigen-specific immunotherapy for the treatment of myasthenia gravis. *RRNMF Neuromuscular Journal*, 4(3), 120-128. <https://doi.org/10.17161/rrnmf.v4i3.19494>
3. Bacci, E. D., Coyne, K. S., Poon, J.-L., et al. (2019). Understanding side effects of therapy for myasthenia gravis and their impact on daily life. *BMC Neurology*, 19(335), 2-13. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1573-2>
4. Ipe, T. S., Davis, A. R., & Raval, J. S. (2021). Therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis: A systematic literature review and meta-analysis of comparative evidence. *Frontiers in Neurology*, 12, 662856. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.662856>
5. Brew, S. G., Frey, M., McCarthy, D. P., et al. (2024). Antigen-specific immune therapy (CNP-106) for treatment of generalised myasthenia gravis: Rationale and design of first-in-human randomised controlled trial. *BMJ Neurology Open*, 6, e000836. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2024-000836>
6. Wolfe, G. I., Kaminski, H., Aban, I. B., et al. (2016). Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine*, 375(6), 511-522. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602489>
7. Alhaidar, M. K., Abumurad, S., Soliven, B., & Rezaia, K. (2022). Current treatment of myasthenia gravis. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 1597. <https://doi.org/10.3390/jcm11061597>
8. Gable, K. L., & Guptill, J. T. (2020). Antagonism of the neonatal Fc receptor as an emerging treatment for myasthenia gravis. *Frontiers in Immunology*, 10, 3052. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03052>
9. Huda, R. (2020). New approaches to targeting B cells for myasthenia gravis therapy. *Frontiers in Immunology*, 11, 240. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00240>
10. Uzawa, A., & Utsugisawa, K. (2023). Biological therapies for myasthenia gravis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 23(3), 253-260. <https://doi.org/10.1080/14712598.2023.2184257>

11. Sahai, S. K., Maghzi, A. H., & Lewis, R. A. (2020). Rituximab in late-onset myasthenia gravis is safe and effective. *Muscle & Nerve*, 62(3), 377-380. <https://doi.org/10.1002/mus.26876>
12. Dos Santos, A., Noury, J. B., Genestet, S., et al. (2020). Efficacy and safety of rituximab in myasthenia gravis: A French multicentre real-life study. *European Journal of Neurology*, 27(12), 2277-2285. <https://doi.org/10.1111/ene.14391>
13. Monteleone, J. P. R., Gao, X., Kleijn, H. J., et al. (2021). Eculizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *Frontiers in Neurology*, 12, 696385. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.696385>
14. Howard, J. F., Karam, C., Yountz, M., et al. (2021). Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: Responder analyses. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(7), 1398-1407. <https://doi.org/10.1002/acn3.51376>
15. Pyzik, M., Sand, K. M. K., Hubbard, J. J., et al. (2019). The neonatal Fc receptor (FcRn): A misnomer? *Frontiers in Immunology*, 10, 1540. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01540>
16. Lazaridis, K., & Tzartos, S. J. (2020). Myasthenia gravis: Autoantibody specificities and their role in MG management. *Frontiers in Neurology*, 11, 596981. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.596981>
17. Getts, D. R., Shea, L. D., Miller, S. D., et al. (2015). Harnessing nanoparticles for immune modulation. *Trends in Immunology*, 36(7), 419-427. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.05.007>
18. Kelly, C. P., Murray, J. A., Leffler, D. A., et al. (2021). TAK-101 nanoparticles induce gluten-specific tolerance in celiac disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 161(1), 66-80. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.03.014>
19. Howard, J. F. Jr., Bresch, S., Genge, A., et al. (2023). Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Neurology*, 22(5), 395-406. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00080-7)
20. Huda, R. (2020). New approaches to targeting B cells for myasthenia gravis therapy. *Frontiers in Immunology*, 11, 240. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00240>

## **Abstract**

### **PROSPECTS OF ANTIGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF THE GENERALIZED FORM OF MYASTHENIA GRAVIS**

**Tetiana V. Chernii, Volodymyr I. Cherniy**

State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

**Introduction.** The diversity of clinical and pathogenetic variants of myasthenia makes the task of finding a universal therapy for this disease difficult and requires a personalized approach.

**Aim.** To analyze the possibilities of immunotherapy in the treatment of generalized myasthenia gravis based on modern literature to optimize treatment in this group of patients. To present our own experience in implementing a patient-oriented approach to immunotherapy of myasthenia gravis.

**Materials and methods.** Bibliosemantic method, method of systematic analysis and clinical and neurological examination of patients with MG.

**Results.** Biologic drugs are monoclonal antibodies that affect the immune system. Monoclonal antibody therapy for MG is becoming increasingly attractive due to its specificity and efficacy. Treatment of MG patients with B-cell-targeted monoclonal antibodies, antibody fragments, or selective inhibitors has shown moderate to high efficacy in early studies, and some of these treatments appear promising for further drug development.

**Discussion.** The patient-centered approach to the treatment and rehabilitation of MG was determined by the etiopathogenesis and severity of neurological deficit according to the severity of symptoms and the form of MG.

**Conclusions.** The complex therapy of patients with myasthenia gravis has a clear tendency to transition from symptomatic treatment to pathogenetic, mainly etiopathogenetic concepts of therapy (immunosuppressive therapy) are being formed. The ideal therapeutic strategy will be focused only on autoreactive components of the immune system, without interfering with normal reactions. Such an approach will focus on the regulation of the immune system and contribute to the restoration of tolerance to target epitopes specific for the antigen.

**Keywords:** myasthenia gravis, acetylcholine receptor, antigen-specific immune tolerance, immunosuppressive therapy

**Received:** 30.10.2025

**Accepted:** 21.01.2026

UDC 378.6:615.8:37.046-021.64:37.018.43-025.13  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.14>

## DISTANCE LEARNING MODEL FOR FUTURE BACHELOR OF THERAPY AND REHABILITATION DURING FUNDAMENTAL TRAINING AT A MEDICAL UNIVERSITY

Valeriy O. Zhamardiy<sup>1</sup>, Nataliia V. Kononets<sup>2</sup>, Svitlana G. Myronenko<sup>2</sup>, Yevheniia Yu. Shostak<sup>2</sup>, Serhii M. Novik<sup>2</sup>, Olena O. Momot<sup>2</sup>, Tamara M. Denysovets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

<sup>2</sup>Poltava V. G. Korolenko National Pedagogical University, Poltava, Ukraine

### *Abstract*

**Introduction.** Modern higher medical education in Ukraine is constantly developing and updating in accordance with current requirements. One of the key areas of its development is the training of bachelor of therapy and rehabilitation in the specialization 227.02 Occupational Therapy, who possess the necessary skills to effectively perform professional duties.

**Aim.** The aim of the study is to develop and experimentally test the effectiveness of a distance learning model for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university.

**Materials and methods.** The experiment was carried out in the period from 2023-2024 on the basis of Poltava State Medical University. The experiment was conducted with the involvement of higher education applicants of the second (master's) level of higher education in the specialty 227 Therapy and Rehabilitation specialization 227.02 Occupational Therapy branch of knowledge 22 Health care educational qualification: Bachelor of Therapy and Rehabilitation in the specialization 227.02 Occupational Therapy (70 people); as well as 26 teachers who provide teaching of disciplines of the relevant educational program. Research methods: theoretical, empirical, and statistical data processing methods.

**Results.** To assess the quality of the specified didactic conditions, we developed a qualimetric model: three areas of activity of the medical university were identified, which were conditionally accepted as factors. These factors were matched with content criteria that served as indicators of the scope of each area of activity.

**Conclusions.** The results of the pedagogical experiment demonstrated the effectiveness of the distance learning system for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training, the model of which consists of methodological-targeted, didactic-technological and reflective-resultative blocks.

**Keywords:** distance learning, didactic conditions, model, bachelor of therapy and rehabilitation, occupational therapy, online learning, information and digital tools

### INTRODUCTION

Modern higher medical education in Ukraine is constantly developing and updating in accordance with current requirements. One of the key areas of its development is the training of bachelor of therapy and rehabilitation in the specialization 227.02 Occupational Therapy, who possess the necessary skills to effectively perform professional duties. They must be able to carry out the professional activities of an occupational therapist, solve research and innovative problems related to occupational therapy for the development and improvement of rehabilitation departments and centers,

and act as professionals of a new formation who operate on the principles of intellectual freedom and diversity, tolerance and humanism, and who are democratic and nationally conscious individuals. In addition, an important aspect is the readiness of future bachelor for continuous professional development and improvement, and the ability to independently master new knowledge using distance learning technologies [1-5].

During martial law, the educational community is actively using elements and forms of distance learning to effectively organize the educational process in medical institutions of higher education, implementing

various blended format models. Medical university teachers are actively mastering and applying new digital technologies to interact with students in distance learning environments. Medical universities today are becoming powerful platforms for the development of distance learning technologies, as they are entrusted with the mission of preparing a modern higher education student capable of studying under any conditions.

The issues of training future specialists in therapy and rehabilitation have been studied in the works of many scientists from various aspects: features of practical training of specialists in physical therapy at Danish universities [6]; organizational and methodological aspects of training bachelors of physical rehabilitation in Canada [7, 8]; features of training future physical therapists for professional activity in the context of reforming the medical rehabilitation system in Ukraine [9]; conditions for the formation of motivation for successful professional activity of future physical rehabilitation specialists [10]; system of professional training of future specialists in physical rehabilitation (physical therapy and occupational therapy) at US universities [11]; clinical education models for future physiotherapy professionals [1]; assessing self-efficacy of physiotherapy students [5].

However, despite the significant number of publications devoted to the training of future therapy and rehabilitation specialists, as well as distance learning [12-18], in our opinion, insufficient attention has been paid to the possibilities of organizing distance learning for future therapy and rehabilitation specialists during fundamental training at a medical university.

### AIM

The aim of the study is to develop and experimentally test the effectiveness of a distance learning model for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university.

### MATERIALS AND METHODS

The course of the experimental work is determined by the goal and objectives of our research and primarily involves testing the hypothesis. The experiment was carried out in the period from 2023-2024 on the basis of Poltava State Medical University. The experiment was conducted with the involvement of higher education applicants of the second (master's) level of higher education in the specialty 227 Therapy and Rehabilitation specialization 227.02 Occupational Therapy branch of knowledge 22 Health care educational qualification: Bachelor of Therapy and Rehabilitation in the specialization 227.02 Occupational Therapy (70 people); as well as 26 teachers who provide teaching of disciplines of the relevant educational program of Poltava State Medical University. A number of fundamental training disciplines were selected

for the experiment: «Digital Technologies in Healthcare», «Integrated Course: Philosophy, Medical Ethics and Deontology», «Fundamentals of Practical Activity in Therapy and Rehabilitation (introduction to the specialty)», «Fundamentals of the Theory and Methodology of Physical Exercises», «Therapeutic Exercises».

To solve the tasks set, a set of the following research methods was used: analysis, synthesis, comparison, juxtaposition (to study literary sources, regulatory documents, experience in implementing distance learning; determination of methodological approaches to solving the problem of implementing distance learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university); pedagogical modeling – to develop a model of distance learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university; questionnaires, conversations, surveys, narratives, observations; pedagogical experiment (to test the effectiveness of the distance learning model for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university); qualimetric models (to determine the effectiveness of didactic conditions).

### RESULTS

In an attempt to solve the problem of distance learning effectiveness, we have developed a model of a distance learning system for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university, which consists of methodological-targeted, didactic-technological, and reflective-resultant blocks.

*Methodological and target block* of the model is defined by the goal, methodological approaches (competence-based, environmental, personality-oriented, resource-oriented, integrative, communicative, project-based, creative), which serve as a guide in achieving this goal.

According to the specifics of the fundamental training of future bachelor of therapy and rehabilitation (acquisition of universal knowledge and general competencies; concepts, theories and methods of implementing the occupational therapy process based on the principles of occupation-oriented and client-centered practice, taking into account and influencing client factors, his/her occupational activity and environment (school, community, etc.), management, teaching and research in occupational therapy), *didactic principles* (scientificity, accessibility, clarity, conformity to nature, systematicity and consistency, awareness and activity of learning, solidity of knowledge, emotionality, connection of theory and practice) become of key importance, which it is advisable to focus on when implementing the model, as well as *specific principles* of distance learning for future bachelor of therapy and rehabilitation (humanitarianization and humanization of learning, individualization of learning, variability, interactivity, mobility, continuity, openness, flexibility, freedom of choice), which are also included in this block of the model.

The **didactic and technological block** includes didactic conditions for distance learning of future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university:

1) organization of advanced training courses for medical university teachers under the program «Effective distance learning: a workshop on modern technologies»;

2) resource orientation when choosing forms of organizing training for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university based on modern digital technologies and services;

3) application of project-based learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university.

The block includes *didactic technologies* that were used during their implementation (contextual learning, resource-based learning, person-centered technologies, digital technologies, project technologies, virtual and augmented reality), the content of the training reflected in the educational components of the educational program Physical therapy, occupational therapy specialization 227 Therapy and Rehabilitation (specialization 227.02 Occupational Therapy).

This block of the model also complements the information and digital tools of the distance educational process of future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university, which teachers, based on the principles of variability and freedom of choice, can choose for distance communication in learning and independent work (Fig. 1).

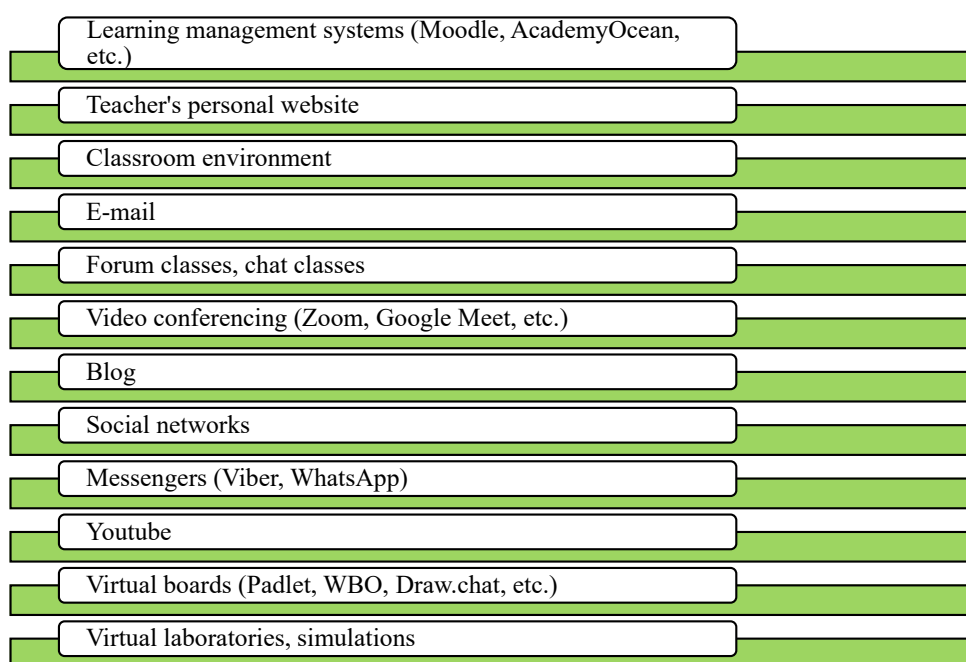


Figure 1. Information and digital tools for the distance education process of future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university.

**Reflective-resultative block** of the model contains reflection techniques, thanks to which teachers carry out the reflective stage of distance learning with students. Examples of methods:

*Reflective online lesson «Say it in one sentence»:* «Today in class I learned», «I learned», «I completed the tasks», «I was able to», «I liked...», «It was difficult...», «I understood», «Now I can...», «It was interesting...», «It was difficult for me», «I was surprised...», «Now I know that...», «I didn't understand...», «I wanted to know why...».

*Reflective technique «Microphone: knowledge gain».* The technique is used to determine the level of growth in the assimilation of the content of the educational material: «I liked what we did in the online class because...», «The

information received will be useful because...», «I didn't know this, now I know...», etc.

*Reflective technique «Notes».* Using Padlet's Pinned Note tool, students record their personal achievements in class, demonstrating not only knowledge but also the ability to use digital services.

*Reflective technique «plus-minus-interesting».* This exercise, using the Padlet service, allows the teacher to look at the lesson through the eyes of the students, and analyze it from the point of view of its value for each student.

In the column «P»/ «plus»/- put a mark and write everything that you liked in the lesson, that seemed interesting and useful.

In the column «M»/ «minus»/- write everything that you did not like, or that seemed difficult, incomprehensible.

In the column «I»/ «interesting»/- write the facts that you learned in the lesson, what else you would like to know.

*Reflection technique «Smiley».* Students use emoticons to signal to the teacher during video lessons, for example, in Zoom or Google Meet, «Everything is clear», «Question» or «Need help», etc.

The model block also includes individual/group reflection on the effectiveness of online classes

(conversations, narratives, focus group interviews), as well as student surveys.

Result from the implementation of the model: the formation of competencies defined by the educational components of the educational program Physical therapy, occupational therapy (specialization 227.02 Occupational Therapy).

The model of the distance learning system for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university is presented in Figure 2.

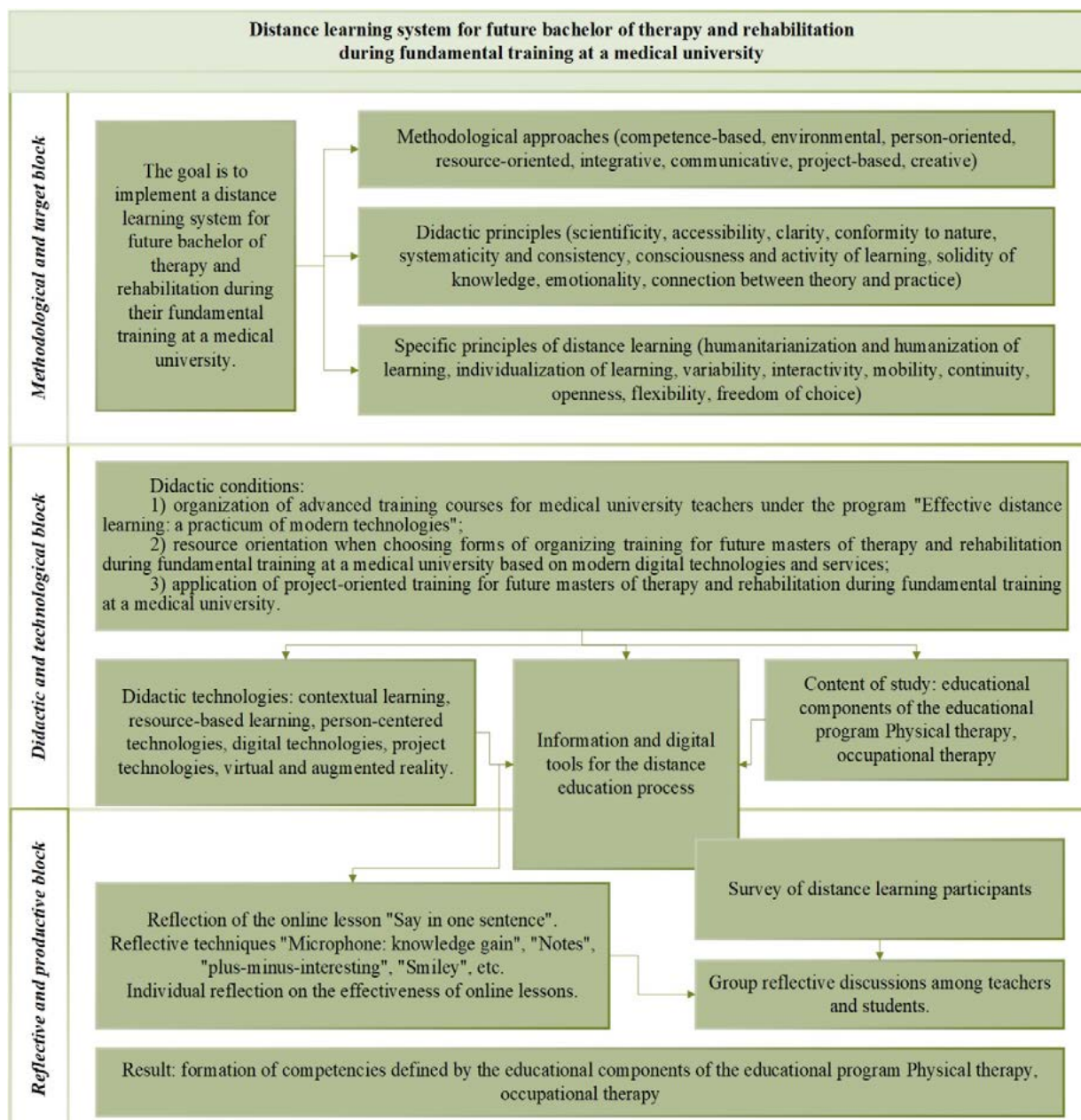


Figure 2. A model of distance learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university.

To test the effectiveness of the distance learning model for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university, the following

fundamental disciplines were selected: «Digital Technologies in Healthcare», «Integrated Course: Philosophy, Medical Ethics and Deontology», «Fundamentals of Practical

Activity in Therapy and Rehabilitation (introduction to the specialty)», «Fundamentals of the Theory and Methodology of Physical Exercises», «Therapeutic Exercises».

These disciplines directly ensure that students acquire universal knowledge and skills for future bachelor of therapy and rehabilitation and a clear orientation towards lifelong education.

The organization of distance learning for the above-mentioned educational components was carried out on the Classroom platform. Online classes were conducted using Google Meet and streams via social networks.

Within the framework of the model implementation, *didactic conditions* for implementing distance learning were tested:

1) organization of advanced training courses for medical university teachers under the program

«Effective Distance Learning: A Workshop on Modern Technologies»;

2) resource orientation when choosing forms of organizing training for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university based on modern digital technologies and services;

3) application of project-based learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university.

In order to improve the quality of the distance education process, an online advanced training course was held for teachers under the program «Effective Distance Learning: Modern Technologies Workshop» (author of the online course is Nataliia Kononets), the educational and thematic plan of which is presented in Table 1.

Table 1

**Educational and Thematic Plan of Advanced Training Courses for Medical University Teachers Under the Program «Effective Distance Learning: a Workshop on Modern Technologies»**

№	Topic name	Distribution of hours			
		Online lectures	Online practice	Independent work	Total
<b>Content module 1. Distance learning: Ukrainian and foreign experience</b>					
1.	Modern distance learning: features and challenges.	2	2	2	6
2.	Distance learning course: examples, functionality, methodological online support.	2	2	2	6
3.	Distance learning course on the Moodle platform.	2	2	2	6
4.	Distance learning course on the Salesforce platform.	2	2	2	6
5.	Distance learning course on the Google Classroom platform.	2	2	2	6
6.	Cloud technologies for distance learning.	2	2	2	6
7.	We create a personal information and educational environment.	2	2	2	6
<b>Content module 2. Criteria for assessing the quality of distance learning</b>					
8.	Criteria for evaluating the conditions for implementing the distance education process.	2	2	2	8
9.	Criteria for assessing the quality of distance learning courses.	2	2	2	8
10.	Criteria for evaluating students' distance learning results.	2	2	2	8
<b>Content module 3. Ensuring interactive communication during distance learning</b>					
11.	Interactive tools for distance learning.	2	2	2	6
12.	Creating and using virtual boards.	2	2	4	8
13.	We conduct interactive video lectures.	2	2	4	8
14.	We conduct online trainings, video tours, workshops, networking sessions.	2	2	4	8
<b>Total hours</b>		28	28	34	90

Resource orientation when choosing forms of organizing training for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university based on modern digital technologies and services during the experiment is ensured by: conducting various types of online lectures (lecture-discussion, problem lecture, lecture-brainstorming, press conference), webinars, networking sessions, virtual excursions, online master classes and workshops; using Internet services to perform practical tasks and communicate (Fig. 1).

The application of project-based learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university within the framework of the experiment was implemented using a number of network projects (individual and group) that students performed during distance learning of selected disciplines. For example: «Occupational Therapist Blog», «Effective Occupational Therapy», «We Will Help», «Adaptive Technologies in Occupational Therapy», «Innovations in Physical Therapy and Rehabilitation»,

«Successful Occupational Therapy Practices», «The Right to Rehabilitation», «Occupational Therapist Job Description», «Occupational Therapy and Traditional Medicine», «Modern Fitness Technologies», etc.

In this way, competency-based, environmental, personality-oriented, resource-oriented, integrative, communicative, project-based, and creative approaches to distance learning for future bachelor of therapy and rehabilitation have been implemented.

When assessing the effectiveness of advanced training courses for medical university teachers under the program «Effective distance learning: a workshop on modern technologies», the impact of the content of the course modules and didactic technologies used for teaching (online lectures, webinars, workshops, master classes, consultations, etc.) on the readiness of teachers to organize effective distance learning was determined.

The readiness of teachers to organize effective distance learning is determined by their mastery of theoretical knowledge (content modules 1-3) and practical skills in organizing distance learning and is assessed at three levels: *high, medium, and low*.

A computer test was administered before and after the course «Effective Distance Learning: Modern Technologies Workshop». The key questions of the test concerned aspects of organizing distance learning (what platforms and cloud resources do teachers use, whether they know how to create distance courses on the Moodle/Salesforce/Google Classroom platforms; what personal information and educational environment is, what distance learning courses can be considered high-quality, what tools are best used to assess student learning outcomes in distance learning environments; how to create didactically appropriate and attractive educational content; what interactive tools for distance learning do teachers know and use in their work, etc.).

The results of computer testing before and after the online advanced training course for medical university teachers under the program «Effective distance learning: a workshop on modern technologies» are presented in Table 2.

The dynamics of changes in the levels of readiness of teachers to organize effective distance learning (before and after the experiment) is shown in Figure 3.

Table 2

**Teachers' Readiness to Organize Effective Distance Learning (Before and After the Experiment)**

Content modules	Content module 1. Distance learning: Ukrainian and foreign experience		Content module 2. Criteria for assessing the quality of distance learning		Content module 3. Ensuring interactive communication during distance learning	
	Before the experiment	After the experiment	Before the experiment	After the experiment	Before the experiment	After the experiment
Levels of knowledge and skills (%)						
Low	65.38	11.54	73.08	30.77	46.15	3.85
Medium	26.92	53.85	23.08	50.00	42.31	61.54
High	7.69	34.62	3.85	19.23	11.54	34.62
Total teachers	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

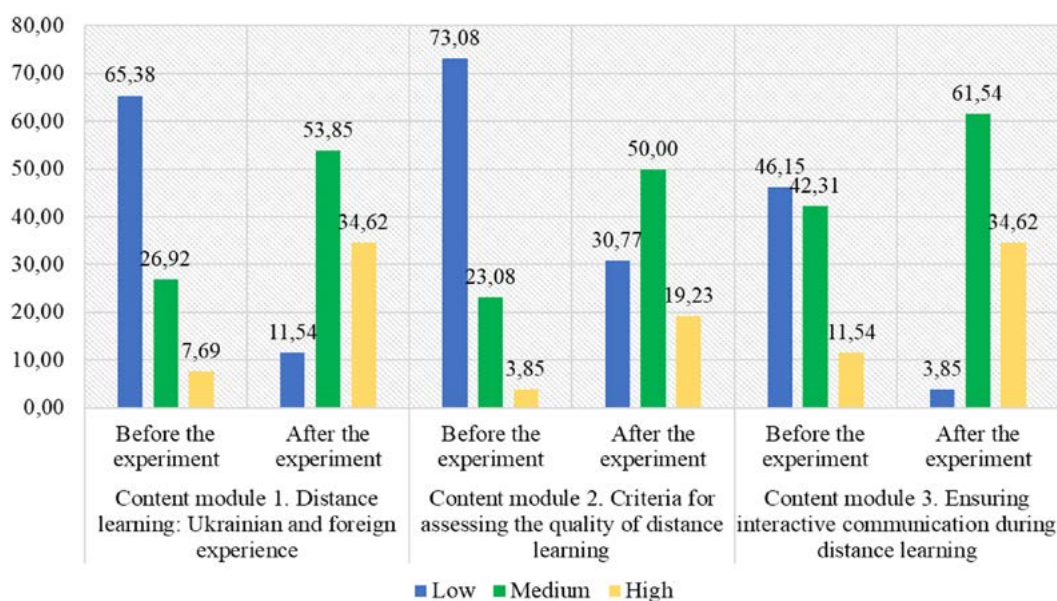


Figure 3. Teachers' readiness to organize effective distance learning (before and after the experiment).

Analysis of the data obtained shows that for content module 1, the number of respondents with a low level of teacher readiness to organize effective distance learning significantly decreased (by 53.85%), while the number of teachers with medium (increased by 26.92%) and high (increased by 26.92%) levels of readiness increased. According to content module 2, the number of respondents with a low level of teacher readiness to organize effective distance learning significantly decreased (by 42.31%), while the number of teachers with medium (increased by 26.92%) and high (by 15.38%) levels increased. According to content module 3, the number of respondents with a low level of teacher readiness to organize effective distance learning significantly decreased (by 42.31%), while the number of teachers with medium (increased by 19.23%) and high (increased by 23.08%) levels increased.

During the experiment, it was discovered that for effective organization of distance learning it is not enough to simply transfer classes to an online format without changing methods and approaches. Teachers actively used information and digital tools of the distance education process, freely used modern electronic educational resources, organized work, motivated students to study, established feedback and monitored the results of distance learning. Online classes were aimed at developing students' skills of independent educational work and the formation of competencies defined by the educational program, as well as the formation of digital competence of future bachelor of therapy and rehabilitation.

It was found that the specifics of online learning based on digital technologies, Internet resources and services affect the methods of selecting and structuring content, as well as the methods and organizational forms of learning. This significantly affected the functioning of the entire system of fundamental training for bachelor of therapy and rehabilitation. Students independently selected and processed information, put forward hypotheses, and made decisions based on their own reflections and vision of the problem. At the center of the cognitive process was a problem that required the work of thought, creativity, and digital technologies to solve it. The students' cognitive and thinking activities allowed them to go beyond the information they received and create new knowledge.

The role of the online teacher was to help students, stimulate them to independent reflection, discoveries and new perspectives on the phenomenon or subject under study. Teachers and students remained active participants in the dialogical learning process. Digital services have been used to establish feedback between teachers and students, which is a prerequisite for successful distance learning. The effectiveness of teachers' distance work is confirmed by posts on social networks and coverage on the university website.

The most interesting forms of training organization during distance learning of educational components, as noted by students, were online master classes and workshops, which were held for them by information

technology specialists (within the framework of studying the discipline «Digital Technologies in Healthcare»), Doctor of Pedagogical Sciences, Professor of the Department of Pedagogical Mastery and Management, Poltava V. G. Korolenko National Pedagogical University (within the framework of studying the discipline «Integrated Course: Philosophy, Medical Ethics and Deontology»), practicing occupational therapists (within the framework of studying the disciplines «Fundamentals of Practical Activity in Therapy and Rehabilitation (introduction to the specialty)», «Fundamentals of the Theory and Methodology of Physical Exercises», «Therapeutic Exercises»).

Confirmation of successful results of self-education for students is participation in conferences with receipt of certificates, publication of abstracts in collections of student scientific works, as well as coverage of activities on social networks. Students also had the opportunity to familiarize themselves with materials from the experience of practicing physical rehabilitation specialists and occupational therapists, with innovations in their professional activities (study of personal websites, blogs, pages on social networks) and monitored resources for non-formal/informal education of therapy and rehabilitation specialists.

Evaluating the effectiveness of other didactic conditions (resource orientation when choosing forms of organizing training for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university based on modern digital technologies and services; application of project-oriented training of future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university), a survey was conducted among the students who participated in the experiment, the results of which revealed that: the effectiveness of distance learning, according to future bachelor of therapy and rehabilitation, depends on the distance course (87%), teacher competence (56%), organization of distance classes (97%), high-quality educational and methodological materials (71%), student motivation (81%) (Fig. 4).

During the survey, students noted which forms of distance learning organization they liked the most when studying the fundamental disciplines selected for the experiment: 40% noted online lectures (lecture-discussion, problem lecture, lecture-brainstorming, press conference), 53% chose webinars; 85% of respondents are impressed by networking sessions; 90% – virtual excursions; 94% – online master class, workshop (Fig. 5).

Before and after the experiment, a qualimetric model was applied to assess the effectiveness of didactic conditions for implementing distance learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university. Table 3 demonstrates a qualimetric model for assessing the effectiveness of didactic conditions for implementing distance learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university, the content of which reflects the data obtained after the experiment.

What, in your opinion, does the effectiveness of distance learning depend on to a greater extent?

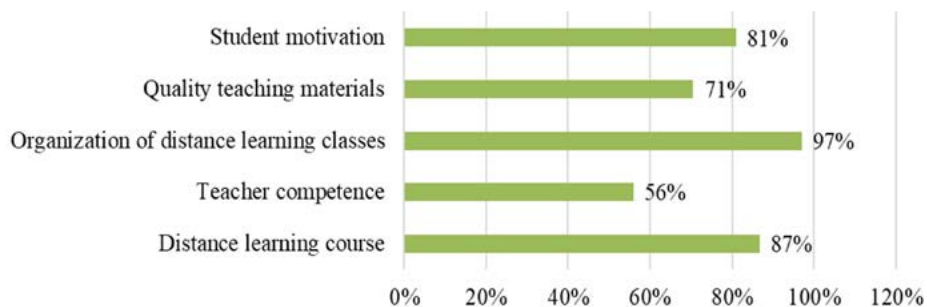


Figure 4. Effectiveness of distance learning (students' position).

What forms of distance learning do you like the most?

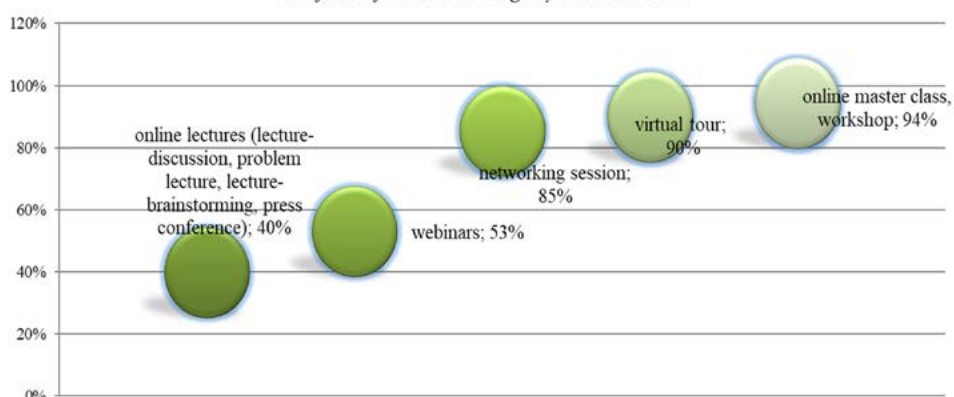


Figure 5. Effective forms of organizing distance learning (students' position).

Table 3

**Qualimetric Model for Assessing the Effectiveness of Didactic Conditions for Implementing Distance Learning for Future Bachelor of Therapy and Rehabilitation During Fundamental Training at a Medical University**

Factors	Weight of factors	Criteria	Weight of criteria	Degree of manifestation of criteria	Degree of manifestation of factors
Organization of advanced training courses for medical university teachers under the program «Effective distance learning: a workshop on modern technologies»	0.51	Master classes on the use of information and digital tools for the distance education process	0.37	0.75	0.304725
		Information and digital tools for the distance education process	0.18	0.25	
		Quality of teaching content of the program «Effective Distance Learning: Modern Technologies Workshop»	0.31	0.5	
		Educational and methodological support for the program «Effective distance learning: a workshop on modern technologies»	0.24	0.5	
Resource orientation when choosing forms of organizing training for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university based on modern digital technologies and services	0.35	Video classes and chat classes	0.41	0.75	0.207375
		University website	0.14	0.25	
		Classroom environment	0.42	0.5	
		Digital interactive whiteboards	0.16	0.25	
Application of project-based learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university	0.44	Interactive teaching methods	0.43	0.5	0.3113
		Master classes, individual and group projects, etc	0.47	0.75	
		Online consultations	0.22	0.5	
		Communication via messengers and social networks	0.12	0.25	
<b>Result</b>					<b>0.82</b>

The model presented in Table 3 is indicative and variable, as it can be adapted to local conditions based on the specification of criteria and indicators of their manifestation. To assess the quality of the specified didactic conditions, we developed a qualimetric model: three areas of activity of the medical university were identified, which were conditionally accepted as factors. These factors were matched with content criteria that served as indicators of the content of each area of activity. In our research model, factors 1-3 are didactic conditions. The identified factors reveal the criteria: master classes on the use of information and digital tools for the distance education process; quality of teaching content of the program «Effective Distance Learning: Modern Technologies Workshop»; Educational and methodological support for the program «Effective Distance Learning: modern Technologies Workshop»; Video classes and chat classes; University website; Classroom environment; Digital interactive whiteboards; Interactive teaching methods; Master classes, individual and group projects, etc.; Online consultations; Communication via messengers and social networks.

The importance of factors and criteria was determined by the ranking method according to G. Yelnikova; the degree of manifestation of the criteria was determined by expert or index assessment: by calculating the index of the current state relative to the desired one (the number of requirements manifested in the activity is related to the total number of requirements). In this case, the established scale was relied on [19]:

0.00 – the criterion is practically not manifested;

0.25 – the criterion is insignificantly manifested;

0.50 – the criterion is manifested within 40%–60% of the requirements;

0.75 – the criterion is manifested within 61%–75% of the requirements;

1.00 – the criterion is manifested within 76%–100% of the requirements.

To determine the level of activity of a medical university in the context of organizing distance learning, which indicates the effectiveness of the developed model, the following scale was used:

up to 0.5 points – inactivity or activity does not meet current requirements;

0.5 – the level of activity is critical;

0.5-0.75 – the level of activity is acceptable (current requirements are taken into account);

0.75-1.0 – the level of activity is optimal (transitions to self-development mode).

According to the results of the calculations, we obtained the value of the resulting indicator – 0.82 (before

the experiment, this indicator was 0.64), which allows us to assert that the level of activity in implementing the distance learning system for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training is optimal, that is, not only does it take into account the requirements of the present, but it has also entered a self-development mode.

## DISCUSSION

Modern society places high demands on specialists who need universal knowledge and skills, as well as the ability to quickly adapt to new specializations in professional activities. An important component of the development of a new generation of specialists has become the ability and natural desire of the graduate to constantly acquire new knowledge, expand their professional horizons, and quickly master new technologies and areas of activity. Current realities mean that education «for life» is transforming into education «throughout life». The essence of fundamental education lies in the acquisition of universal knowledge and skills and a clear orientation towards education throughout life [20]. Therefore, fundamental education primarily provides knowledge that enables an individual to orientate themselves in any new environment, in particular, a professional one, and is universal in nature.

Therefore, the main task of the fundamental training of future bachelor of therapy and rehabilitation at a medical university is to create conditions for the development of modern scientific thinking, the formation of an internal need for self-development and continuous self-education throughout life. And the development and implementation of a distance learning model for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university will contribute to solving this problem.

Distance learning is a form of organization and implementation of the educational process in which participants (the object and subject of learning) interact mainly at a distance. This means that participants do not have direct contact with each other, i.e., are in different locations and are not necessarily present in the training premises [17].

A practical guideline for the implementation of distance learning in higher education institutions is the «Regulations on Distance Learning», which establishes the general principles of organizing this process. The document defines key concepts such as asynchronous and synchronous modes of interaction between participants in the educational process, educational web resources, distance courses, web environment for distance learning, information and communication and psychological and pedagogical technologies for distance learning, a distance learning and web resource management system, subjects of distance learning, etc. The regulation also provides for the possibility of using distance learning in educational institutions of various levels, including higher education, its use as an independent form or as support for other

forms of learning, as well as the creation of distance learning centers as separate structural units. At the same time, the practice of training students in distance learning conditions shows that its effectiveness depends not only on resources and digital technologies, but also on the sustainable motivation of those who study [15].

Distance learning at medical universities includes various types of classes, such as independent work, training sessions (lectures, seminars, practical and laboratory classes, consultations), which are implemented using synchronous or asynchronous online technologies, as well as practice and control. For distance laboratory classes, it is envisaged to use both simulations, appropriate virtual simulators (virtual reality VR and augmented reality AR), and the possibility of their implementation in university laboratories, i.e., a combination of distance learning with face-to-face learning, which ensures the implementation of various blended learning models [20, 21].

## CONCLUSIONS

Thus, the results of the pedagogical experiment demonstrated the effectiveness of the distance learning system for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training, the model of which consists of methodological-targeted, didactic-technological and reflective-resultative blocks, which was confirmed by qualimetric modeling student and teacher surveys of Poltava State Medical University.

The hypothesis of the university-based study was confirmed: distance learning was effective when didactic conditions were implemented: 1) organization of advanced training courses for medical university teachers under the program «Effective distance learning: a workshop on modern technologies»; 2) resource orientation when choosing forms of organizing training for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university based on modern digital technologies and services; 3) application of project-based learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training at a medical university.

**Perspectives for further research.** We see prospects for further research in improving didactic tools for implementing certain conditions for distance learning for future bachelor of therapy and rehabilitation during fundamental training, in particular, by developing and testing digital learning resources, interactive clinically-oriented modules, and virtual simulations that ensure the integration of fundamental biomedical knowledge with future professional activities. It is expected that the results of such studies will contribute to the formation of clinical thinking, increasing the readiness of students to work in multidisciplinary rehabilitation teams and will also create a basis for the implementation of innovative approaches in clinical practice, telerehabilitation, and physical therapy

and occupational therapy programs, which is important for the development of a modern healthcare system

**Limitations of the study.** The main limitations of the study included the quantitative and qualitative characteristics of the sample, the limited time frame of the study, and the localization of the study within the city of Poltava. In addition, the results of the study are influenced by subjective factors related to the personal judgments, experiences, and professional attitudes of the respondents. Despite the aforementioned limitations, adherence to bioethical principles, consideration of limitations, and clear definition of exclusion criteria ensured scientific correctness, ethical safety, and reliability of the research results.

**Primary data and materials.** The authors of the manuscript consciously certify that primary medical documentation and statistical databases were not used in the work. All statements and generalizations are supported by references to primary sources, available in the public domain or through scholarly library resources. Additional materials relating to the source selection process or detailing the analysis methodology may be provided by the corresponding author upon reasonable request.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

The research was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and in agreement with the Bioethics Committee of Poltava State Medical University.

**Declaration of the use of generative AI in manuscript preparation.** No artificial intelligence was used to generate text, analyze data, or generate illustrations in the preparation of this manuscript. All content was created by the authors, who are fully responsible for accuracy, originality, and academic integrity.

## FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest in relation to this research – whether financial, personal, authorship, or otherwise – that could affect the research and the results presented in this article. No external financial support was provided to the study. All authors have consented to the publication of this manuscript.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zhamardiy V. O.<sup>A, B, C, D</sup>

Kononets N. V.<sup>A, B, C, D</sup>

Myronenko S. G.<sup>A, B, C</sup>

Shostak Ye. Yu.<sup>A, B, C</sup>

Novik S. N.<sup>A, B, C</sup>

Momot O. O.<sup>E, F</sup>

Denysovets T. M.<sup>E, F</sup>

## REFERENCES

- Lekkas, P., Larsen, T., Kumar, S., Karen, K., & Nyland, L. (2007). No model of clinical education for physiotherapy students is superior to another: A systematic review. *Australian Journal of Physiotherapy*, 53(1), 19-28. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(07\)70058-2](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(07)70058-2)
- Griban, G., Prontenko, K., Zhamardiy, V., et al. (2018). Professional stages of a physical education teacher as determined using fitness technologies. *Journal of Physical Education and Sport*, 18(2), 565-569. <https://doi.org/10.7752/jpes.2018.02082>
- Emetc, A., Zhamardiy, V., Sohokon, O., & Khyzhniak, O. (2022). Formation of project competence of future specialists from the field of physical therapy, physical education and sports in the higher education system. *Journal for Educators, Teachers and Trainers*, 13(2), 260-269. <https://doi.org/10.47750/jett.2022.13.02.025>
- Mikheienko, O., Liannoi, Y., Tkachenko, A., et al. (2022). Preventive model of formation of health-save competence of student youth with the use of natural physiotherapy. *Acta Balneologica*, 5(171), 433-438. <https://doi.org/10.36740/ABAL202205110>
- Jones, A., & Shepard, L. (2012). Developing a measurement tool for assessing physiotherapy students' self-efficacy: A pilot study. *Assessment & Evaluation in Higher Education*, 37(3), 369-377. <https://doi.org/10.1080/02602938.2010.534765>
- Levitska, T. V. (2020). Features of practical training of physical therapy specialists at Danish universities. *Physics and Mathematics Education*, 2(24), 38-45. <https://doi.org/10.31110/2413-1571-2020-024-2-028>
- Hertsyk, A. M. (2006). Organizational and methodological aspects of training bachelors of physical rehabilitation in Canada [Doctoral dissertation abstract]. Kyiv, Ukraine.
- Olkhovyk, A., & Shepil, A. (2018). Foreign experience of preparation of bachelors of physical therapy in medical establishments of Canada. In *Topical issues of theoretical and clinical medicine: Abstract book of the international scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists* (p. 127). Sumy, Ukraine.
- Osipov, V. (2019). Peculiarities of training future physical therapists for professional activity in the context of reforming the medical rehabilitation system in Ukraine. *Scientific Notes of BDPU. Series: Pedagogical Sciences*, 2, 241-250.
- Sushchenko, L. P. (2007). Formation of motivation for successful professional activity of future specialists in physical rehabilitation. *Pedagogy, Psychology and Medical and Biological Problems of Physical Education and Sports*, 6, 276-279.
- Belkova, T. O., & Kushniruk, S. A. (2024). System of professional training of future specialists in physical rehabilitation (physical therapy and occupational therapy) in U.S. universities. In *Pedagogy of the formation of creative personality in higher and general education schools: Collection of scientific works* (Vol. 92, pp. 131-135). Zaporizhzhia, Ukraine.
- Lau, L. K. (2000). *Distance learning technologies: Issues, trends and opportunities*. Idea Group Publishing.
- Karakoyun, F., & Karak, M. T. (2009). The opinions of academicians regarding distance learning: A sample of Dicle University. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*, 1(1), 1172-1176. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2009.01.211>
- Kononets, N., Ilchenko, O., & Mokliak, V. (2020). Future teachers' resource-based learning system: Experience of higher education institutions in Poltava city, Ukraine. *Turkish Online Journal of Distance Education*, 21(3), 199-220. <https://doi.org/10.17718/tojde.762054>
- Kononets, N., Zhamardiy, V., Nestulya, O., Nestulya, S., et al. (2021). Examining the fundamental elements of physical and health-enhancing educational activity of students in distance learning. *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 9(7), 419-424.
- Kononets, N., Ilchenko, O., Zhamardiy, V., Shkola, O., et al. (2021). Software tools for creating electronic educational resources in the resource-based learning process. *Journal for Educators, Teachers and Trainers*, 12(3), 165-175. <https://doi.org/10.47750/jett.2021.12.03.016>
- Topuzov, O. M., Grynova, M. V., Barbinova, A. V., Kharchenko, O. V., & Kononets, N. V. (2021). The model of professional development of natural science teachers of rural schools in the conditions of distance educational process. *Information Technologies and Learning Tools*, 85(5), 344-359. <https://doi.org/10.33407/itlt.v85i5.4601>
- Otravenko, O., Shkola, O., Shynkarova, O., et al. (2021). Leisure and recreational activities of student youth in the context of health-preservation. *Journal for Educators, Teachers and Trainers*, 12(3), 146-154. <https://doi.org/10.47750/jett.2021.12.03.014>
- Yelnikova, G. V. (2004). *Fundamentals of adaptive management (lecture texts)*. Kharkiv, Ukraine.
- Shatkovska, G. I. (2012). Fundamentalization as a strategic direction of modernization of educational content in higher education. *Scientific Notes. Series: Pedagogical Sciences*, 108(2), 154-159.
- Zhamardiy, V. O., Shkola, O. M., Okhrimenko, I. M., Strelchenko, O. G., Alosyna, A. I., Opanasiuk, F. H., et al. (2020). Checking of the methodical system efficiency of fitness technologies application in students' physical education. *Wiad Lek*, 73(2), 332-341.

## *Резюме*

### **МОДЕЛЬ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ МАЙБУТНІХ БАКАЛАВРІВ З ТЕРАПІЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІД ЧАС ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ ПІДГОТОВКИ В МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ**

**Валерій О. Жамардій<sup>1</sup>, Наталія В. Кононець<sup>2</sup>, Світлана Г. Мироненко<sup>2</sup>, Євгенія Ю. Шостаць<sup>2</sup>, Сергій М. Новік<sup>2</sup>, Олена О. Момот<sup>2</sup>, Тамара М. Денисовець<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

<sup>2</sup>Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка, м. Полтава, Україна

**Вступ.** Сучасна вища медична освіта в Україні постійно розвивається та оновлюється відповідно до сучасних вимог. Одним із ключових напрямків її розвитку є підготовка бакалаврів терапії та реабілітації за спеціалізацією 227.02 Ерготерапія, які володіють необхідними навичками для ефективного виконання професійних обов'язків.

**Мета.** Метою дослідження є розробка та експериментальна перевірка ефективності моделі дистанційного навчання майбутнього бакалавра терапії та реабілітації під час фундаментальної підготовки в медичному університеті.

**Матеріали та методи.** Експеримент проводився у період з 2023-2024 років на базі Полтавського державного медичного університету. Експеримент проводився за участю здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю 227 Терапія та реабілітація, спеціалізація 227.02 Ерготерапія, галузь знань 22 Охорона здоров'я, освітньо-кваліфікаційний рівень: бакалавр терапії та реабілітації за спеціалізацією 227.02 Ерготерапія (70 осіб); а також 26 викладачів, які забезпечують викладання дисциплін відповідної освітньої програми. Методи дослідження: теоретичні, емпіричні, методи статистичної обробки даних.

**Результати.** Для оцінки якості заданих дидактичних умов нами було розроблено кваліметричну модель: було визначено три напрямки діяльності медичного університету, які умовно прийнято як фактори. Цим факторам було зіставлено змістовні критерії, що слугували індикаторами змісту кожного напрямку діяльності.

**Висновки.** Результати педагогічного експерименту продемонстрували ефективність системи дистанційного навчання майбутніх бакалаврів терапії та реабілітації під час фундаментальної підготовки, модель якої складається з методологічно-цільового, дидактико-технологічного та рефлексивно-результативного блоків.

**Ключові слова:** дистанційне навчання, дидактичні умови, модель, бакалавр терапії та реабілітації, ерготерапія, онлайн-навчання, інформаційно-цифрові інструменти

Received: 8.12.2025

Accepted: 13.02.2026

UDC 579.842.1:579.66:615.33:577.4  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.15>

# THE INFLUENCE OF TEMPERATURE AND PH OF THE ENVIRONMENT ON THE PROCESSES OF BIOFILM FORMATION IN GRAM-NEGATIVE NON-FERMENTING BACTERIA

Valentin P. Kovalchuk, Vita M. Burkot, Alla V. Kryzhanovskaya, Svetlana A. Kolodii, Olena I. Zhorniak, Zoya M. Prokopchuk, Viktor G. Paliy

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Vinnytsia, Ukraine

## Abstract

**Introduction.** *P. aeruginosa* and *A. baumannii* are important subjects of research into biofilm formation processes under various conditions. The formation of the biofilm phenotype is regulated by quorum-sensing signals under the influence of a complex of environmental factors, including osmotic pressure, temperature, pH, availability of carbohydrate substrates and aeration levels. The interaction between quorum-sensing regulation and environmental conditions is complex and multifactorial. Knowledge of the optimal environmental parameters for bacterial biofilm formation is important for the development of effective control strategies.

**Aim.** To determine the effect of pH and ambient temperature on the intensity of biofilm formation by clinical strains of *P. aeruginosa* and *A. baumannii*.

**Materials and methods.** The study utilized 10 clinical strains of each bacterial species, isolated from wound exudate. The effect of ambient temperature (27 °C, 32 °C, 37 °C, 39 °C) and pH values (5.0, 7.0, 8.0) on the intensity of bacterial biofilm formation was assessed.

**Results.** It was found that in *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, biofilm formation occurs more intensively at temperatures lower than human body temperature (27 °C and 32 °C, respectively). An increase in temperature to 39 °C is accompanied by inhibition of biofilm formation processes in both species studied. The optimal conditions for *P. aeruginosa* biofilm formation are neutral pH values of the culture medium. *A. baumannii* intensifies the biofilm formation process in a slightly alkaline medium (pH 8.0).

**Conclusions.** Temperature and hydrogen ion concentration in the medium play a key role in regulating biofilm formation by *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. Knowledge of the parameters influencing the intensity of biofilm formation must be utilized in the development of effective strategies for the treatment and control of nosocomial infections caused by these pathogens.

**Keywords:** *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, biofilms, resistance, temperature effect, pH of the nutrient medium

## INTRODUCTION

The study of bacterial biofilm formation is of substantial practical importance, since within biofilms bacteria acquire properties that are absent in their planktonic forms. Biofilms are structured consortia of microorganisms attached to biotic or abiotic surfaces. They consist of functionally heterogeneous cells retained within a matrix formed by extracellular polymeric substances produced by the bacteria. The presence of an extracellular polymeric matrix increases microbial resistance to host immune defences, antimicrobial agents, physicochemical environmental influences, and other factors [1, 2].

The importance of bacterial biofilm formation in medical practice is stipulated by the fact that,

in many bacterial diseases, particularly those with a chronic course, such as cystic fibrosis, periodontitis, rhinosinusitis, osteomyelitis, trophic ulcers, and others, the formation of bacterial biofilms adversely affects treatment effectiveness. The formation of biofilms on the surfaces of medical implants, urinary catheters, and other medical devices is particularly dangerous. Ultimately, the formation of bacterial biofilms on various surfaces within the internal environment of healthcare facilities creates reservoirs of nosocomial infections that are difficult to eliminate by conventional disinfection measures [3, 4].

Gram-negative non-fermenting bacteria, in particular *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, are characterized by high biofilm-forming activity and,

due to their high level of antibiotic resistance, have been included by the World Health Organization in the list of priority pathogens for the development of new antibiotics [5]. These bacterial species have become leading causative agents of wound and burn infections, as well as severe healthcare-associated infections, including ventilator-associated pneumonia with high mortality. Owing to their high adhesive capacity, they readily colonize the hospital environment and, within biofilms protected by the polysaccharide matrix, are able to withstand exogenous stresses caused by antibiotics, disinfectants, moisture deficiency, and similar factors [6, 7, 8].

The transition of planktonic forms of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* to biofilm formation is regulated by the quorum-sensing system under the influence of environmental factors, as a response aimed at enhancing microbial population survival. Biofilm formation depends on numerous factors, including nutrient availability, humidity, osmotic pressure, ambient temperature, and others. Under the influence of these factors, the formation of the adhesion apparatus, synthesis of matrix polysaccharides, and functional differentiation of cells are expressed [9, 10]. Knowledge of the optimal environmental parameters for bacterial biofilm formation, as well as factors destructive to biofilms, is important for the development of rational antimicrobial therapy regimens and effective protocols for environmental decontamination.

### AIM

The aim of this study was to determine the effect of medium pH and cultivation temperature on the intensity of biofilm formation by clinical strains of *P. aeruginosa* and *A. baumannii*.

### MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at the research bacteriological laboratory of the Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. Clinical strains of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* were used in the study, with 10 isolates of each species obtained from patients with burn injuries and mine-blast wounds who were treated at M. I. Pirogov Vinnytsia Regional Clinical Hospital. Microorganisms were identified using standard bacteriological methods, taking into account their morphological, tinctorial, and biochemical characteristics.

The intensity of biofilm formation was studied during cultivation of the bacterial strains in tryptic soy broth (TSB) for 24 hours at temperatures of 27 °C, 32 °C, 37 °C, and 39 °C.

The effect of medium pH on biofilm-forming activity was assessed using an isotonic buffered peptone solution with an initial pH of 7.0. The hydrogen ion concentration in the solution was adjusted by stepwise addition of 1 N NaOH or H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solutions under pH-metric control.

The biofilm-forming capacity of the clinical isolates was determined by the spectrophotometric method (microtiter plate test), which involves biofilm formation in polymer multiwell plates followed by staining with 1% crystal violet solution [11]. Optical density (OD) was measured using a GBG ChroMate 4300 microplate reader (Awareness Technology, Inc., USA) at a wavelength of 630 nm. OD values for each strain and under each set of cultivation conditions were determined in triplicate. Arithmetic mean values (M) and standard errors of the mean (m) were calculated for each dataset.

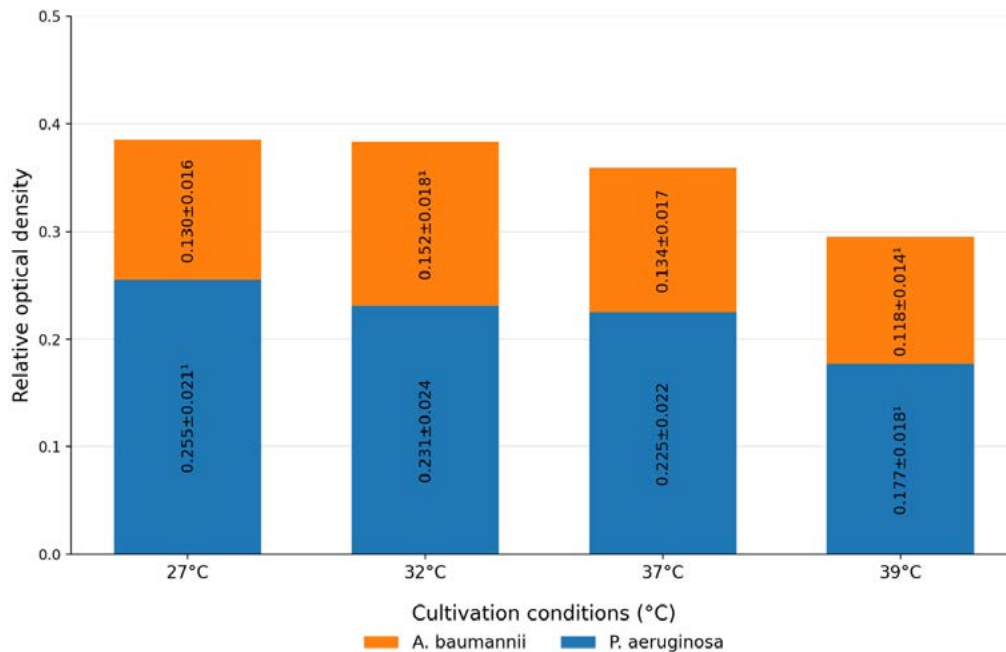
### RESULTS

The experimental study demonstrated that the intensity of biofilm formation in clinical strains of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* depends significantly on both cultivation temperature and hydrogen ion concentration in the nutrient medium. In both studied species, changes in the physicochemical parameters of the medium were associated with pronounced fluctuations in the optical density values of the formed biofilm, indicating different sensitivities of these microorganisms to temperature and acid-base conditions.

The experiment showed that the peak biofilm-forming activity of non-fermenting gram-negative bacteria occurred at a medium temperature somewhat lower than the physiological temperature of the human body (Fig. 1). Analysis of the effect of temperature revealed that temperatures below physiological body temperature were the most favorable for the development of the biofilm phenotype in both species studied. At the same time, the pattern of temperature response in *P. aeruginosa* and *A. baumannii* displayed certain species-specific features, indicating differences in the adaptive mechanisms of these pathogens to environmental conditions.

The peak biofilm biomass in *P. aeruginosa* (OD =  $0.255 \pm 0.021$ ) was recorded at 27 °C. Under these conditions, the mass of the formed biofilm was the highest. Moreover, this optical density value differed significantly ( $p < 0.05$ ) from that obtained under cultivation at 37 °C. These findings indicate that lowering the cultivation temperature to 27 °C creates the most favorable conditions for the accumulation of biofilm biomass by clinical strains of *P. aeruginosa*.

With an increase in temperature by 5 °C, a decrease in the intensity of biofilm formation by approximately 10% was observed. At 32 °C, *P. aeruginosa* demonstrated a reduction in biofilm-forming intensity. The optical density value at 32 °C (OD =  $0.231 \pm 0.024$ ) did not differ significantly from that obtained at 37 °C. Nevertheless, this reflects a tendency toward gradual weakening of biofilm-forming activity as temperature increases. Thus, for *P. aeruginosa*, the temperature range from 32 °C to 37 °C may be regarded as a zone of moderate biofilm-forming activity, whereas its most pronounced manifestation was observed specifically at 27 °C.



Note: 1 - difference is significant ( $p < 0.05$ ) compared with growth of the same culture at 37°C.

**Figure 1. Biofilm formation intensity under different cultivation temperature conditions.**

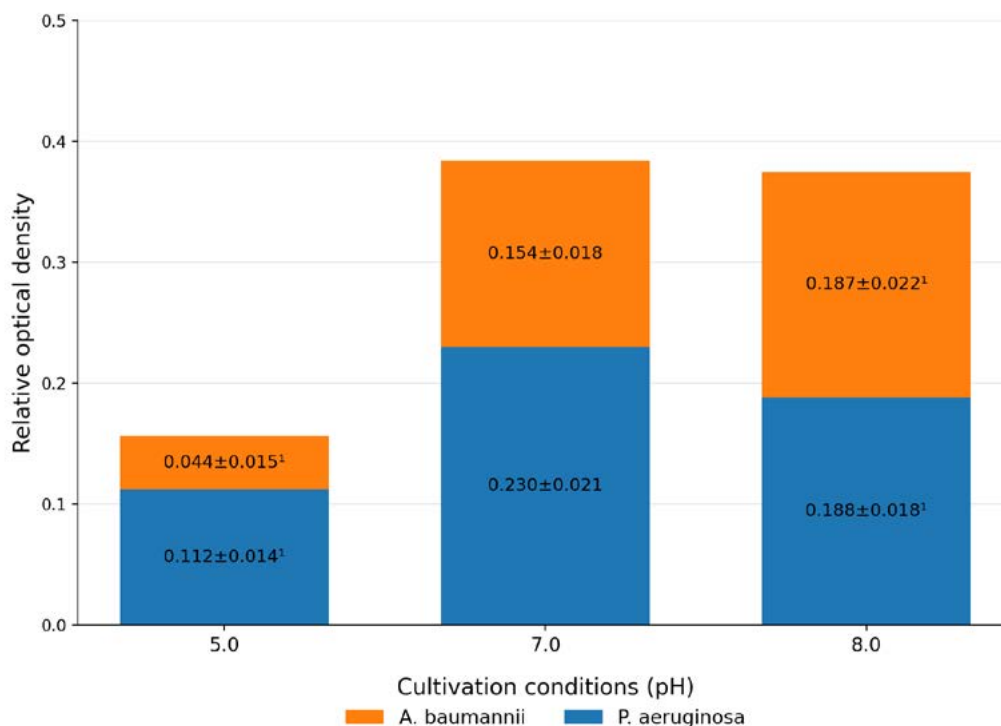
*A. baumannii* also exhibited maximal biofilm-forming activity at temperatures below 37 °C, although at values higher than those optimal for *P. aeruginosa*. In *A. baumannii*, temperature dependence was likewise characterized by more intense biofilm formation at temperatures below 37 °C; however, unlike *P. aeruginosa*, the maximal activity of this species was recorded at 32 °C. At 27 °C, the optical density of biofilms formed by *A. baumannii* did not differ significantly from that observed at 37 °C, although it was slightly lower. This indicates that 27 °C is not the optimal temperature for biofilm formation in *A. baumannii*, although it does not exert a marked inhibitory effect on this process. The most intensive biofilm formation in this species was observed at 32 °C. Therefore, comparative analysis of the temperature-testing results showed that both bacterial species exhibited maximal biofilm-forming capacity at temperatures below 37 °C; however, the location of the temperature optimum did not coincide. In *P. aeruginosa*, the highest intensity of the process was observed at 27 °C, whereas in *A. baumannii* it was observed at 32 °C. This suggests the existence of species-specific temperature preferences in biofilm formation.

In representatives of both species, a marked decrease in the intensity of biofilm formation was observed when the temperature was increased to 39 °C. At the same time, both studied microorganisms demonstrated a common pattern: cultivation at 39 °C was accompanied by a substantial reduction in biofilm-forming intensity. The decrease in biofilm biomass under these conditions indicates suppression of biofilm formation processes as the temperature approached the upper limit of the studied range. This may be associated with reduced biofilm-

forming activity at elevated temperatures, although accelerated biofilm maturation followed by transition to the dispersal phase cannot be excluded. Regardless of the mechanism, 39 °C was the least favorable condition for biofilm biomass accumulation in both species.

The results of the study on the effect of medium pH on the intensity of biofilm formation demonstrated differences in the response of the two bacterial species to deviations from neutral pH (Fig. 2). The findings also revealed substantial interspecies differences in the nature of the adaptive response of *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. Changes in the acid-base status of the cultivation medium were accompanied by multidirectional alterations in biofilm formation intensity, which makes it possible to regard pH as one of the important regulatory factors in the expression of the biofilm phenotype in the non-fermenting gram-negative bacteria under study.

Acidification of the nutrient medium to pH 5.0 led to a decrease in the intensity of biofilm formation in both studied species, although to different extents: in *P. aeruginosa*, the optical density of the formed biofilm decreased twofold, whereas in *A. baumannii* it decreased more than threefold compared with the optical density observed under neutral pH conditions. This indicates marked suppression of biofilm formation under acidic conditions. At the same time, even under such conditions, *P. aeruginosa* retained a certain capacity for biofilm formation, although at a substantially lower level. For *A. baumannii*, the acidic medium proved to be even less favorable. Thus, *Acinetobacter* demonstrated greater sensitivity to acidification of the medium than *P. aeruginosa*. This pattern suggests that acid stress imposes a more pronounced limitation on the biofilm-forming potential of *A. baumannii*.



Note: 1 - difference is significant ( $p < 0.05$ ) compared with growth of the same culture at pH 7.0.

**Figure 2. Biofilm formation intensity under different medium pH conditions.**

*P. aeruginosa* exhibited the highest biofilm-forming activity ( $OD = 0.230 \pm 0.021$ ) in a neutral nutrient medium (pH 7.0). A neutral medium proved to be optimal for biofilm formation by *P. aeruginosa*. Specifically, neutral pH provided the most favorable conditions for the accumulation of biofilm biomass in pseudomonads. At the same time, deviations in pH toward either the acidic or alkaline range were accompanied by a decrease in the intensity of this process.

A shift in medium pH toward alkalinity (pH 8.0) was associated with a statistically significant decrease in the intensity of biofilm formation in pseudomonads. This indicates that, for this species, even moderate alkalization of the medium is less favorable for the expression of the biofilm phenotype than neutral conditions. Therefore, for *P. aeruginosa*, a clearly defined optimum at neutral pH can be stated.

Unlike *Pseudomonas*, *A. baumannii* formed biofilms most intensively ( $OD = 0.187 \pm 0.022$ ) in an alkaline medium. In contrast to *P. aeruginosa*, *A. baumannii* demonstrated a different pattern of response to changes in the acid-base status of the medium. The most intensive biofilm formation in this species was observed specifically at pH 8.0, that is, under mildly alkaline conditions. Thus, for *A. baumannii*, alkalization of the medium not only did not limit biofilm formation, but, on the contrary, proved to be the most favorable factor among the tested conditions.

Generalization of the obtained data allows the conclusion that the responses of the two studied species

to pH changes are fundamentally different. Whereas neutral pH values are optimal for *P. aeruginosa*, a mildly alkaline medium is the most favorable for *A. baumannii*. At the same time, an acidic medium suppresses biofilm formation in both species, although more markedly in *A. baumannii*. This highlights species-specific features of adaptation of non-fermenting gram-negative bacteria to changes in the acid-base status of the environment.

Thus, the results of the present study demonstrated that both cultivation temperature and nutrient medium pH substantially modulate the intensity of biofilm formation in clinical strains of *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. For *P. aeruginosa*, the most favorable conditions were a temperature of 27 °C and a neutral pH of 7.0, whereas for *A. baumannii* the optimal conditions were a temperature of 32 °C and a mildly alkaline medium with a pH of 8.0. An increase in temperature to 39 °C, as well as acidification of the medium to pH 5.0, was accompanied by inhibition of biofilm formation in both studied species.

## DISCUSSION

Due to their high adaptive capacity, gram-negative non-fermenting bacteria have become ubiquitous microorganisms capable of surviving under extreme conditions and infecting numerous living hosts. Transition to the biofilm form represents not only one of the mechanisms of adaptation, but also a pathogenicity factor. Observations have been reported regarding an

inverse correlation between biofilm-forming activity and the presence of antibiotic resistance mechanisms in *A. baumannii*, which illustrates the complexity of compensatory survival mechanisms [12, 13].

Given the diversity of ecological niches inhabited by *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, temperature is one of the key factors determining whether these bacteria exist in the form of free-living planktonic cells or as biofilms. Under different temperature conditions, the biofilm biomass, exopolysaccharide content, as well as its structure and morphology change, thereby affecting functional properties [14, 15]. The results of our study are consistent with previous findings indicating that peak biofilm formation in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* occurs within the temperature range of 25 °C to 30 °C. At temperatures above approximately 32 °C, these bacterial species activate the transition to the planktonic form, as well as reproductive and enzymatic processes [16]. These biological features of non-fermenting gram-negative bacteria should be taken into account, first of all, when developing protocols for decontamination of healthcare facility premises. Washing surfaces with water at room temperature may promote the formation of pathogen biofilms, within which the microorganisms become less susceptible to disinfectants.

Studies investigating the effect of medium pH on biofilm formation are limited, and their results are often contradictory. Most bacterial pathogens of humans do not survive in environments with a pH below 4.5. According to some studies, non-fermenting bacteria activate biofilm formation in neutral or mildly acidic environments [17, 18, 19]. In our study, biofilm formation was assessed in an acidic medium (pH 5.0), and it was established that under such pH conditions biofilm formation is inhibited. The obtained results confirm the conclusions of previous studies indicating that *P. aeruginosa* exhibits the highest biofilm-forming intensity at neutral pH. Of particular interest is the observed enhancement of biofilm formation by *A. baumannii* in an alkaline medium (pH 8.0). This finding may explain why burn wounds, the environment of which is predominantly alkaline, become persistently colonized by *A. baumannii* at early stages, whereas infection caused by *P. aeruginosa* usually develops later, when the pH of wound exudate approaches neutrality [20].

## CONCLUSIONS

Temperature conditions and hydrogen ion concentration in the medium play a key role in the regulation of biofilm formation by *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. The results of the study showed that the intensity of biofilm formation in clinical strains of both species depends substantially on the physicochemical parameters of the cultivation environment, while the response of the studied microorganisms to changes in temperature and pH is species-specific.

It was established that the most favorable conditions for biofilm formation by *P. aeruginosa* are a temperature of 27 °C and a neutral pH of 7.0, whereas for *A. baumannii* the optimal conditions were a temperature of 32 °C and a mildly alkaline medium with a pH of 8.0. This indicates differences in the adaptive mechanisms of these pathogens and in the way they express the biofilm phenotype depending on environmental conditions.

An increase in temperature to 39 °C was accompanied by inhibition of biofilm formation in both studied species, while acidification of the medium to pH 5.0 also reduced the intensity of this process, with a more pronounced effect in *A. baumannii*. Therefore, both temperature and the acid-base status of the medium can substantially limit the ability of clinical isolates to form biofilms.

Knowledge of the parameters influencing biofilm formation intensity should be used in the development of effective strategies for the treatment and control of nosocomial infections caused by these pathogens. The obtained data are of practical importance for improving approaches to the prevention of persistence of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* in the clinical environment, as well as for substantiating measures aimed at reducing the risk of formation of stable biofilm-associated communities.

**Prospects for further research.** Further studies are warranted to investigate in greater depth the interaction of temperature and acid-base status of the medium with other factors influencing biofilm formation by *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, including cultivation duration, nutrient availability, aeration, and susceptibility to antimicrobial agents and disinfectants. Such studies will allow a more precise determination of the adaptive mechanisms of these pathogens and support the development of more effective approaches to the prevention and control of nosocomial infections.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

The study was conducted in accordance with generally accepted ethical principles of biomedical research, biosafety requirements, and good laboratory practice. Clinical microbial isolates obtained during routine microbiological diagnostics were used in the study.

No personally identifiable patient data were used in the study, which ensured compliance with the principles of confidentiality and anonymity.

During the preparation of this work, artificial intelligence technologies were not used for text writing, data processing and analysis, or image generation. The entire content of the article was prepared by the authors, who bear full responsibility for its scientific accuracy, reliability, and correctness.

## FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

The study was conducted without external funding. The authors declare no conflict of interest.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Kovalchuk V. P.<sup>A, D, E, F</sup>Burkot V. M.<sup>B, D</sup>Kryzhanovskaya A. V.<sup>A, B, D</sup>Kolodii S. A.<sup>B, C, D</sup>Zhorniak O. I.<sup>B, E</sup>Prokopchuk Z. M.<sup>D, C</sup>Paliy V. G.<sup>B, D</sup>

## REFERENCES

- Agarwal, H., Gurnani, B., Pippal, B., & Jain, N. (2025). Capturing the micro-communities: Insights into biogenesis and architecture of bacterial biofilms. *BBA Advances*, 7, Article 100133. <https://doi.org/10.1016/j.bbadv.2024.100133>
- Bhando, T., Dubey, V., & Pathania, R. (2019). Biofilms in antimicrobial activity and drug resistance. In S. Mandal & D. Paul (Eds.), *Bacterial adaptation to co-resistance* (pp. 109-139). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-8503-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8503-2_6)
- Wang, X., Chen, C., Hu, J., Liu, C., Ning, Y., & Lu, F. (2024). Current strategies for monitoring and controlling bacterial biofilm formation on medical surfaces. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 282, Article 116709. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116709>
- Mishra, A., Aggarwal, A., & Khan, F. (2024). Medical device-associated infections caused by biofilm-forming microbial pathogens and controlling strategies. *Antibiotics*, 13(7), Article 623. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070623>
- World Health Organization. (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
- Thi, M. T. T., Wibowo, D., & Rehm, B. H. A. (2020). *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), Article 8671. <https://doi.org/10.3390/ijms21228671>
- Ren, L., Yuan, Y., Farea, K., Feng, X., He, J., Liu, Y., & Zheng, B. (2025). The adaptability of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in oxygen-limited environments. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, Article 1655335. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1655335>
- Choudhary, M., Shrivastava, R., & Vashist, J. (2022). *Acinetobacter baumannii* biofilm formation: Association with antimicrobial resistance and prolonged survival under desiccation. *Current Microbiology*, 79(12), Article 361. <https://doi.org/10.1007/s00284-022-03071-5>
- Eze, E. C., Chenia, H. Y., & El Zowalaty, M. E. (2018). *Acinetobacter baumannii* biofilms: Effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. *Infection and Drug Resistance*, 11, 2277-2299. <https://doi.org/10.2147/IDR.S169894>
- Kovalchuk, V., Nazarchuk, O., Burkot, V., Fomina, N., Prokopchuk, Z., & Dobrovanov, O. (2021). Biofilm forming activity of non-fermenting gram-negative bacteria. *Wiadomości Lekarskie*, 74(2), 252-256. <https://doi.org/10.36740/WLek202102114>
- Stepanović, S., Vuković, D., Hola, V., Di Bonaventura, G., Djukić, S., Ćirković, I., & Růžička, F. (2007). Quantification of biofilm in microtiter plates: Overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *APMIS*, 115(8), 891-899. [https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm\\_630.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x)
- Upmanyu, K., Haq, Q. M. R., & Singh, R. (2022). Factors mediating *Acinetobacter baumannii* biofilm formation: Opportunities for developing therapeutics. *Current Research in Microbial Sciences*, 3, Article 100131. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2022.100131>
- Ababneh, Q., Alawneh, D., Jaradat, Z., Al-Zoubi, E., Atoom, A., Aldaken, N., Al-Rousan, E., Alshari, Y., & Saadoun, I. (2026). Biofilm formation in clinical *Acinetobacter baumannii* is influenced by isolate source and is inversely correlated with antibiotic resistance. *BioMed Research International*, 2026, Article 9348199. <https://doi.org/10.1155/bmri/9348199>
- Flynn, P. B., Graham, W. G., & Gilmore, B. F. (2019). *Acinetobacter baumannii* biofilm biomass mediates tolerance to cold plasma. *Letters in Applied Microbiology*, 68(4), 344-349. <https://doi.org/10.1111/lam.13122>
- Shrivastava, S., Gupta, R. K., Kerketta, N. S., & Kumari, U. (2025). Effect of different temperature on the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *IOSR Journal of Nursing and Health Science*, 14(5), 34-41. <https://doi.org/10.9790/1959-1405013441>
- Bisht, K., Luecke, A. R., & Wakeman, C. A. (2023). Temperature-specific adaptations and genetic requirements in a biofilm formed by *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in Microbiology*, 13, Article 1032520. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1032520>
- Al-Fhdawi, A. A. H., & Rabee, A. M. (2023). Influence of pH on virulence genes of *Pseudomonas aeruginosa* analyzed by RT-PCR method. *Arab Gulf Journal*

- of Scientific Research, 42(2), 280-289. <https://doi.org/10.1108/AGJSR-10-2022-0244>
18. Lin, Q., Pilewski, J. M., & Di, Y. P. (2021). Acidic microenvironment determines antibiotic susceptibility and biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in Microbiology*, 12, Article 747834. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.747834>
19. Mutashar, S. S., Al-Mudallal, N. H. A. L., & Ridha, D. J. (2023). Effects of physicochemical changes (temperature, pH, and culture media) on strong biofilm formation of *Acinetobacter baumannii* isolated from patients with respiratory infection in Iraq. *Biomedicine*, 43(Suppl. 1), 157-163. <https://doi.org/10.51248/v43i1.2433>
20. Jones, E. M., Cochrane, C. A., & Percival, S. L. (2015). The effect of pH on the extracellular matrix and biofilms. *Advances in Wound Care*, 4(7), 431-439. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0538>

## Резюме

### ВПЛИВ ТЕМПЕРАТУРИ ТА PH СЕРЕДОВИЩА НА ПРОЦЕСИ БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ У ГРАМНЕГАТИВНИХ НЕФЕРМЕНТУЮЧИХ БАКТЕРІЙ *P. AERUGINOSA* ТА *A. BAUMANNII*

Валентин П. Ковальчук, Віта М. Буркот, Алла В. Крижановська, Світлана А. Колодій, Олена І. Жорняк, Зоя М. Прокопчук, Віктор Г. Палій

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

**Вступ.** *P. aeruginosa* та *A. baumannii* є важливими об'єктами дослідження процесів біоплівкоутворення за різних умов. Формування біоплівкового фенотипу регулюється кворум-сенсинговими сигналами під впливом комплексу чинників навколишнього середовища, зокрема осмотичним тиском, температурою, значенням pH, доступністю вуглеводних субстратів і рівнем аерації. Взаємодія між кворум-сенсинговою регуляцією та умовами навколишнього середовища має складний і багатофакторний характер. Знання оптимальних параметрів середовища для утворення бактеріями біоплівок важливе для розробки ефективних режимів боротьби з ними.

**Мета.** Визначення впливу pH і температури оточуючого середовища на інтенсивність утворення біоплівок клінічними штамми *P. aeruginosa* та *A. baumannii*.

**Матеріали та методи.** У дослідженні використано по 10 клінічних штамів обох видів бактерій, виділених з вмісту ран. Оцінювали вплив температури навколишнього середовища (27 °C, 32 °C, 37 °C, 39 °C) і значень pH середовища (5,0, 7,0, 8,0) на інтенсивність утворення бактеріальних біоплівок.

**Результати.** Встановлено, що у *P. aeruginosa* та *A. baumannii* біоплівкоутворення відбувається інтенсивніше за температур, нижчих за температуру тіла людини (27 °C і 32 °C відповідно). Підвищення температури до 39 °C супроводжується пригніченням процесів біоплівкоутворення в обох досліджуваних видів. Оптимальними умовами формування біоплівок *P. aeruginosa* є нейтральні значення pH поживного середовища. *A. baumannii* інтенсифікують процес біоплівкоутворення у слаболужному середовищі (8,0).

**Висновки.** Температурний режим і концентрація водневих іонів у середовищі відіграють ключову роль у регуляції біоплівкоутворення *P. aeruginosa* та *A. baumannii*. Знання параметрів впливу на інтенсивність біоплівкоутворення необхідно використовувати в процесі розробки ефективних стратегій лікування та контролю нозокоміальних інфекцій, обумовлених цими збудниками.

**Ключові слова:** *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, біоплівки, резистентність, вплив температури, pH середовища

Received: 9.12.2025

Accepted: 11.02.2026

## ПОКАЗНИКИ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ НЕЙТРОФІЛІВ ТА МОНОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА БУЛЬОЗНИЙ ЕПІДЕРМОЛІЗ ПРИ ХРОНІЧНІЙ КОНТАМІНАЦІЇ РАН *S. AUREUS*

Ольга А. Голубовська<sup>1</sup>, Євгенія А. Федорець<sup>1</sup>, Соумаво Мукхерджи<sup>2</sup>, Леонід Л. Пінський<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Біофармацевтична компанія Alnylam Pharmaceuticals, м. Кембридж, США

### Резюме

**Мета.** Оцінити фагоцитарну активність нейтрофілів та моноцитів крові у хворих на рецесивний дистрофічний бульозний епідермоліз (РДБЕ) при хронічній контамінації ран *S. aureus*.

**Матеріали та методи.** Проведено одномоментне поперечне дослідження. У 1 групу (без контамінації) включено 31 пацієнта; у 2 групу (хронічна контамінація *S. aureus*) – 44 пацієнти. Критерії включення: вік 18-60 років, клінічно підтверджений РДБЕ, хронічні рани > 3 міс., отримання інформованої згоди. Виключали пацієнтів із декомпенсованим цукровим діабетом, гострими системними інфекціями та ранами тривалістю менше 3 місяців.

**Результати.** У пацієнтів із хронічною контамінацією встановлено достовірне зниження рівня CD14<sup>+</sup> моноцитів –  $6,5 \pm 0,2$  % ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ : 4,65–9,35 %) порівняно з 1 групою ( $p < 0,001$ , Манн–Уїтні) та донорами ( $p < 0,002$ , Манн–Уїтні). Спонтанна активність нейтрофілів знижувалася до  $87 \pm 1,2$  Од ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ : 63–99 Од;  $p < 0,002$ ). Індукована активність у НСТ-тесті становила  $208 \pm 2,6$  Од ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ : 158–265,5 Од) та була достовірно нижчою за показники 1 групи ( $p < 0,001$ ) і донорів ( $p < 0,003$ ). Фагоцитарний індекс (ФІ) при хронічній контамінації знижувався до  $1,5 \pm 0,1$  ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ : 0,7–2,15), що достовірно менше як донорських значень ( $2,6 \pm 0,1$ ;  $Q_{25}$ – $Q_{75}$ : 2,25–2,9;  $p < 0,001$ ), так і показників 1 групи ( $2,7 \pm 0,1$ ;  $Q_{25}$ – $Q_{75}$ : 2,4–3,4;  $p < 0,001$ ). Дискримінантний аналіз продемонстрував, що найбільшу міжгрупову роздільну здатність має ФІ ( $F = 35,5$ ;  $p < 0,001$ ), далі – індукована активність нейтрофілів ( $F = 32,3$ ;  $p < 0,001$ ); менший, але значущий внесок мають спонтанна активність ( $p < 0,01$ ) та рівень CD14<sup>+</sup> ( $F = 22,8$ ;  $p < 0,01$ ).

**Висновки.** 1. У хворих на РДБЕ без контамінації виявлено підвищення CD14<sup>+</sup> моноцитів ( $10,8 \pm 0,2$  % проти  $9,1 \pm 0,1$  %;  $p < 0,003$ ), спонтанної ( $107 \pm 1,2$  Од;  $p < 0,045$ ) та індукованої активності нейтрофілів ( $280 \pm 1,9$  Од;  $p < 0,001$ ), що відображає реактивну активацію фагоцитарної ланки. При хронічній контамінації *S. aureus* встановлено зниження CD14<sup>+</sup> ( $6,5 \pm 0,2$  %;  $p < 0,002$ ), спонтанної ( $87 \pm 1,2$  Од;  $p < 0,033$ ) та індукованої активності ( $208 \pm 2,6$  Од;  $p < 0,003$ ), що свідчить про функціональне виснаження нейтрофілів. Найвищу дискримінантну здатність мають ФІ ( $F = 35,5$ ;  $p < 0,001$ ) та індукована активність ( $F = 32,3$ ;  $p < 0,001$ ). Хронічна контамінація асоціюється зі зниженням резерву та ефективності фагоцитозу.

**Ключові слова:** рецесивний дистрофічний бульозний епідермоліз, фагоцитоз, *S. aureus*

### ВСТУП

Рецесивний дистрофічний бульозний епідермоліз (РДБЕ) асоціюється з формуванням хронічних ран, що визначають основний тягар захворювання та створюють умови для тривалої мікробної персистенції. Доведена наявність системних компонентів імунної

дисфункції при РДБЕ, які можуть знижувати ефективність антибактеріального захисту та сприяти бактеріальній суперколонізації шкіри й ран [1]. Паралельно, локальне мікрооточення хронічної рани при РДБЕ характеризується стійкими запально-фібротичними змінами, що підтримують хронізацію та порушення загоєння [2, 3], а також специфічними

профілями розчинних медіаторів у рановому ексудаті на різних етапах прогресування рани [4].

Мікробіологічний профіль ран при РДБЕ відображає дисбіоз із редукцією бактеріальної різноманітності та зсувом у бік стафілококів, зокрема *Staphylococcus aureus* [5]. У дітей із РДБЕ домінування *S. aureus* корелює з рановим навантаженням і активністю хвороби та частково – з ознаками системного запалення [6]. Дані поздовжнього тривалого спостереження підтверджують зв'язок між динамікою загоєння та бактеріальною колонізацією, включно з *S. aureus*, а також вказують на клінічну значущість профілів резистентності ізолятів щодо персистенції хронічних ран [7]. Додатково показано, що застосування пов'язок і топічних втручань може модифікувати мікробні популяції при РДБЕ та асоціюватися зі змінами стафілококового носійства [8].

Інфекційні ускладнення при РДБЕ мають високий клінічний пріоритет з огляду на частоту колонізації *S. aureus* та наявність резистентних варіантів, включно з метицилін-резистентним золотистим стафілококом (MRSA). Поширеність *S. aureus* і профілі антимікробної резистентності у пацієнтів із РДБЕ продемонстровані в мультицентрових дослідженнях [9]. Оглядові узагальнення свідчать про значущість систематичного моніторингу резистентності, раціонального використання антибактеріальних засобів і обережності щодо топічних антибіотиків у пацієнтів з РДБЕ [10].

Імунопатологічні механізми хронізації ран при РДБЕ включають порушення рекрутингу лейкоцитів та дисрегуляцію клітинної відповіді у рані, що асоціюється з поганим загоєнням [11]. Аналіз клітин із використаних пов'язок дозволив показати відмінності між гострими й хронічними ранами при РДБЕ, зокрема відносно збагачення гранулоцитарних популяцій при хронічних ураженнях [12]. Огляд механізмів прогресування хронічних ран при РДБЕ підкреслює роль колонізації патогенною мікробіотою, неефективного запалення та системних імунних дефектів у формуванні персистоючих ранових фенотипів [13]. У цьому контексті показано взаємозв'язок бактеріальної інфекції ран РДБЕ із параметрами клітинної активації, включно з клітинними факторами імунної відповіді [14].

Окремий напрям сучасних досліджень стосується особливостей хронічної колонізації, де клінічна тяжкість і параметри імунної відповіді можуть визначатися адаптованими до шкіри варіантами *S. aureus* [15]. Таким чином, актуальним є вивчення функціонального стану клітин вродженого імунітету (нейтрофілів і моноцитів), зокрема показників фагоцитарної активності та бактерицидних механізмів, у хворих на РДБЕ за умов хронічної контамінації ран *S. aureus*.

## МЕТА

Провести оцінку фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів крові у хворих на РДБЕ при хронічній контамінації ран *S. aureus*.

### Завдання дослідження

1. Проаналізувати фагоцитарну активність моноцитів крові CD14<sup>+</sup> у хворих на РДБЕ із наявністю та відсутністю хронічної контамінації ран *S. aureus*.

2. Визначити спонтанну та індуковану фагоцитарну активність нейтрофілів в НСТ-тесті в групах РДБЕ без виявленої контамінації ран та із хронічною контамінацією *S. aureus*.

3. Оцінити фагоцитарний індекс нейтрофілів в групах хворих на РДБЕ при хронічній контамінації ран *S. aureus*.

4. Провести дискримінантний аналіз показників фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів між групами із наявністю та відсутністю хронічної контамінації ран *S. aureus*.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено одномоментне поперечне дослідження (англ. cross-sectional study), в яке були включені пацієнти із РДБЕ із різним мікробіологічним статусом ранових поверхонь. До групи хворих із РДБЕ без бактеріальної контамінації (1 група) віднесли 31 пацієнта (віком від 18 до 45 років; чоловіків – 14 (45,2 %), жінок – 17 (54,8 %), у яких при бактеріологічному дослідженні мазків із ран *S. aureus* не виділяли (рис. 1). До групи пацієнтів із РДБЕ із хронічною бактеріальною контамінацією *S. aureus* (2 група) віднесли 44 пацієнтів (віком від 18 до 46 років; чоловіків – 10 (40,0 %), жінок – 15 (60,0 %) із персистоючим виділенням *S. aureus* із ран, що відповідало критеріям хронічної контамінації (рис. 2). Критеріями хронічної персистенції при РДБЕ були: позитивні посіви на *S. aureus* щонайменше протягом понад 4 тижні, позитивні посіви більш ніж у 2 послідовних пробах з інтервалом понад 2 тижні та персистенція *S. aureus* без системних ознак гострої інфекції, що була розцінена, як хронічна колонізація.

**Критеріями включення у дослідження були:** вік пацієнтів від 18 до 60 років, клінічно підтверджений діагноз РДБЕ, наявність хронічних ран тривалістю понад три місяці, підписана інформована згода на участь у дослідженні.

**До критеріїв виключення** належала наявність у пацієнтів супутньої патології, яка могла б вплинути на результати дослідження, зокрема декомпенсованого цукрового діабету, гострих системних інфекційних захворювань, що потребували антибактеріальної терапії, а також ран тривалістю менше трьох місяців.



Рисунок 1. Шкірні рани хворого В. із РДБЕ без ознак контамінації *S. aureus*.



Рисунок 2. Шкірні рани, контаміновані *S. aureus*, у хворого К. із РДБЕ.

При мікробіологічній верифікації *S. aureus* матеріал для дослідження отримували з поверхні хронічних ран шляхом стерильного мазка-тампона, після очищення ранової поверхні від надлишкового ексудату. Зразки надсилали до мікробіологічної лабораторії в транспортному середовищі та висівали на стандартні поживні середовища для виділення стафілококів (кров'яний агар та селективні середовища). Ідентифікацію *S. aureus* проводили за культурально-морфологічними ознаками з подальшим підтвердженням стандартними фенотиповими тестами. Антимікробну чутливість визначали диско-дифузійним методом; метицилінорезистентність (MRSA) оцінювали за чутливістю до цефокситину як сурогатного маркера [16, 17, 18].

Функціональну активність нейтрофілів оцінювали за НСТ-тестом (спонтанним та індукованим)

з фотометричною реєстрацією в оптичних одиницях [19] та за розрахунком фагоцитарного індексу [20].

В кожній з обстежених груп нами визначалася нормальність розподілення варіант за критеріями Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors test та Shapiro-Wilk's W test. У разі невідповідності критеріям нормальності в кожній групі обчислювалися значення медіани (Me), її похибки ( $m_{Me}$ ), мінімальне (Min), максимальне значення (Max), 25-й і 75-й перцентилі показників ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ). Для оцінки вірогідності міжгрупових відмінностей нами був використаний тест Mann-Whitney у незв'язаних груп.

Для оцінки мінімальної кількості пацієнтів (розміру вибірки) при визначенні лабораторних даних у хворих на РДБЕ нами був використаний розрахунок потужності вибірки (power analysis), заснований на статистичному методі вибору розміру вибірки (sample

size calculation) за допомогою програми G\*Power (Statistical Power Analyses for Windows; Ver 3.1.9.7).

Для розрахунку розміру вибірки при порівнянні середніх (t-тест) в програмі G\*Power були розраховані такі дані: середнє значення індукованої активності в НСТ-тесті нейтрофілів (Од): лабораторного показника пацієнтів групи з контамінацією ран (201 Од), середнє

значення цього ж показника у контрольній групі (279 Од), стандартне відхилення (SD) показника (55 Од та 62 Од, відповідно), мінімальна значуща різниця ( $\Delta$ ) (1,55), бажаний рівень статистичної значущості ( $\alpha = 0.05$ ), що відповідає 95% довірчого інтервалу, статистична потужність ( $1-\beta = 80\%$ ;  $p > 0,80$ ), був обраний двосторонній тест.

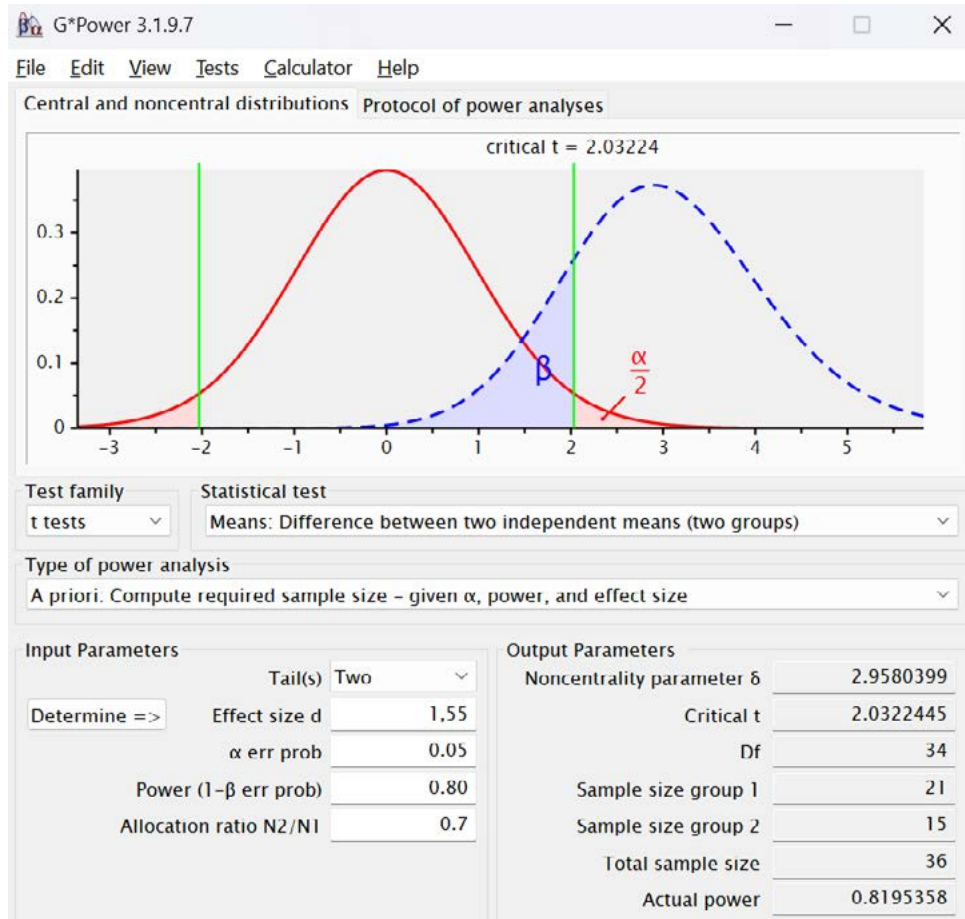


Рисунок 3. Розрахунок статистичної потужності та розміру вибірки.

Для непараметричних досліджень нами було додано до необхідної кількості хворих ще 20 %. Таким чином, необхідною вибіркою для 1 групи є 25 пацієнтів, для 2 групи – 18 пацієнтів.

## РЕЗУЛЬТАТИ

При аналізі фагоцитарної активності моноцитів крові хворих на РДБЕ без контамінації (1 група) було встановлено підвищення відсотку моноцитів (CD14<sup>+</sup>) в крові до  $10,8 \pm 0,2\%$  ( $Q_{25}$ - $Q_{75} = 9$ - $13,1\%$ ), що вірогідно перевищує показники групи донорів в 1, 2 рази ( $9,1 \pm 0,1\%$ ;  $Q_{25}$ - $Q_{75} = 8,3$ - $10,1\%$ ;  $p < 0,003$  за Манн-Уїтні). При аналізі рівня моноцитів (CD14<sup>+</sup>) у пацієнтів із РДБЕ із хронічною бактеріальною контамінацією *S. aureus* (2 група) нами було встановлено, що в цій групі пацієнтів має місце

вірогідне зниження цього показника ( $6,5 \pm 0,2\%$ ;  $Q_{25}$ - $Q_{75} = 4,65$ - $9,35\%$ ), як по відношенню до показників 1 групи ( $p < 0,001$  за Манн-Уїтні), так і рівня CD14<sup>+</sup> донорів ( $p < 0,002$  за Манн-Уїтні) (табл. 1).

Аналізуючи фагоцитарну активність нейтрофілів нами встановлено, що в 1 групі відбувається зростання спонтанної активності цих клітин в НСТ тесті до  $107 \pm 1,2$  Од ( $Q_{25}$ - $Q_{75} = 87$ - $134$  Од), що вірогідно перевищує цей показник групи донорів  $98 \pm 1,1$  Од ( $Q_{25}$ - $Q_{75} = 84,5$ - $109,5$  Од) ( $p < 0,045$  за Манн-Уїтні). При аналізі показників 2-ї групи із наявністю хронічної контамінації ран *S. aureus* було визначено вірогідне зниження рівня спонтанної активності нейтрофілів до  $87 \pm 1,2$  Од ( $Q_{25}$ - $Q_{75} = 63$ - $99$  Од) по відношенню до показників 1 групи ( $p < 0,033$  за Манн-Уїтні) та донорів ( $p < 0,001$  за Манн-Уїтні) (рис. 3).

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів крові у хворих на РДБЕ при наявності та відсутності хронічної контамінації ран *S. aureus*

Показники	Донори (n=32)	РДБЕ без бактеріальної контамінації (n=31) (1 група)	РДБЕ з хронічною бактеріальною контамінацією <i>S. aureus</i> (n=44) (2 група)
Моноцити/макрофаги (CD14 <sup>+</sup> ), %	9,1 ± 0,1 8,3-10,1	10,8 ± 0,2 <sup>^</sup> 9-13,1	6,5 ± 0,2 <sup>#</sup> 4,65-9,35
НСТ-тест нейтрофілів) Спонтанна активність, оптич. од.	98 ± 1,1 84,5-109,5	107 ± 1,2* 87-134	87 ± 1,2* <sup>#</sup> 63-99
НСТ-тест нейтрофілів): Індукована активність, оптич. од.	256,5 ± 0,8 243,0-267,5	280 ± 1,9 <sup>^</sup> 257-325	208 ± 2,6 <sup>#</sup> 158-265,5
Фагоцитарний індекс	2,6 ± 0,1 2,25-2,9	2,7 ± 0,1 2,4-3,4	1,5 ± 0,1 <sup>#</sup> 0,7-2,15

Примітка: В чисельнику вказана медіана значень та стандартна похибка медіани ( $Me \pm m_{Me}$ ), в знаменнику – 25-й і 75-й перцентилі показників ( $Q_{25}-Q_{75}$ ).

В таблиці позначкою:

\* – визначена вірогідна відмінність від показників донорів за результатами непараметричного аналізу Манн-Уїтні ( $p < 0,05$ ),  
<sup>^</sup> – визначена вірогідна відмінність від показників донорів за результатами непараметричного аналізу Манн-Уїтні ( $p < 0,005$ ),  
<sup>#</sup> – вірогідна відмінність за Манн-Уїтні ( $p < 0,001$ ) від показників групи хворих на РДБЕ без бактеріальної контамінації ран *S. aureus*.

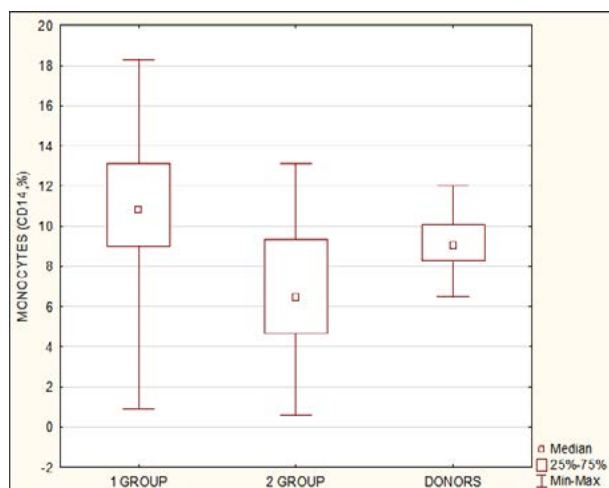


Рисунок 4. Рівень моноцитів (CD14<sup>+</sup>, %) в групах хворих на РДБЕ із наявністю та відсутністю хронічної контамінації ран *S. aureus*.

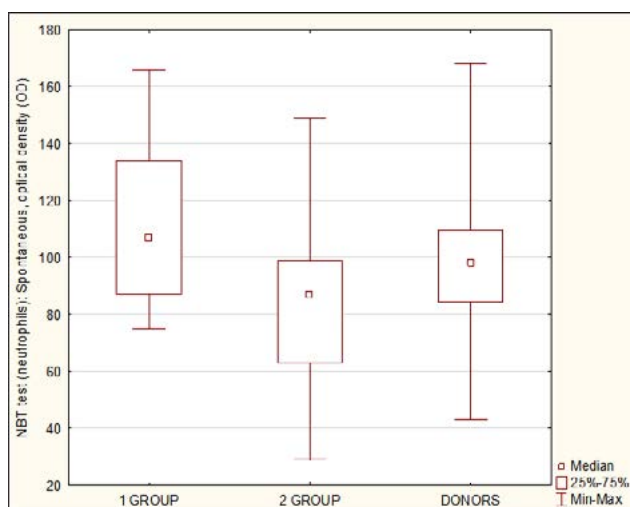


Рисунок 5. Спонтанна активність нейтрофілів в НСТ-тесті в групах хворих на РДБЕ із наявністю та відсутністю хронічної контамінації ран *S. aureus*.

При визначенні спроможності нейтрофілів щодо активації їх фагоцитарних властивостей в НСТ-тесті нами було встановлено, що індукована активність цих клітин в 1-й групі перевищує показники донорів ( $280 \pm 1,9$  Од;  $Q_{25}-Q_{75} = 257-325$  Од;  $256,5 \pm 0,8$  Од;  $Q_{25}-Q_{75} = 243,0-267,5$  Од, відповідно) ( $p < 0,001$  за

Манн-Уїтні). При співставленні рівня індукованої активності нейтрофілів 2-ї групи із наявністю контамінації ( $208 \pm 2,6$  Од,  $Q_{25}-Q_{75} = 158-265,5$  Од) має місце вірогідне зменшення цього показника у співставленні із 1 групою ( $p < 0,001$  за Манн-Уїтні) та групою донорів ( $p < 0,003$  за Манн-Уїтні) (рис. 3).

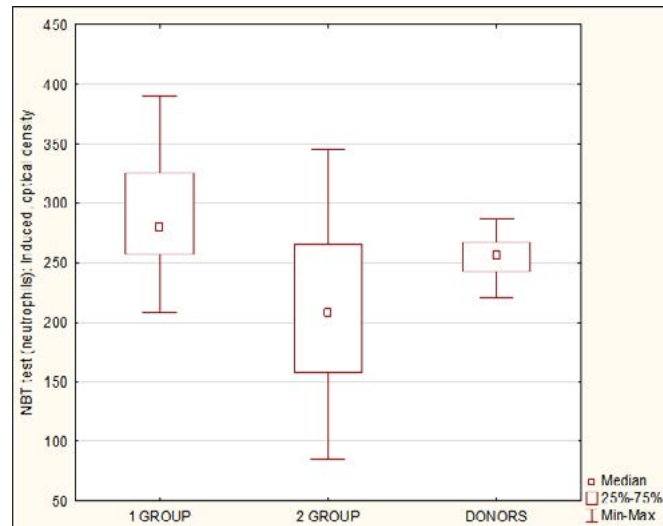


Рисунок 6. Індукована активність нейтрофілів в НСТ-тесті в групах хворих на РДБЕ із наявністю та відсутністю хронічної контамінації *S. aureus*.

Аналізуючи фагоцитарний індекс (ФІ) нейтрофілів у хворих на РДБЕ 1 групи без ознак бактеріальної контамінації було встановлено, що цей показник не має вірогідних відмінностей від значення групи донорів ( $2,7 \pm 0,1$ ;  $Q_{25}-Q_{75} = 2,4-3,4$ ;  $2,6 \pm 0,1$ ;  $Q_{25}-Q_{75} = 2,25-2,9$  відповідно;  $p > 0,451$  за

Манн-Уїтні). При наявності хронічної контамінації ран *S. aureus* (2 група) має місце зниження ФІ ( $1,5 \pm 0,1$ ;  $Q_{25}-Q_{75} = 0,7-2,15$ ), яке вірогідно менше величин, і групи донорів ( $2,6 \pm 0,1$ ;  $Q_{25}-Q_{75} = 2,25-2,9$ ;  $p < 0,001$  за Манн-Уїтні), і 1 групи хворих ( $2,7 \pm 0,1$ ;  $Q_{25}-Q_{75} = 2,4-3,4$ ;  $p < 0,001$  за Манн-Уїтні) (рис. 4).

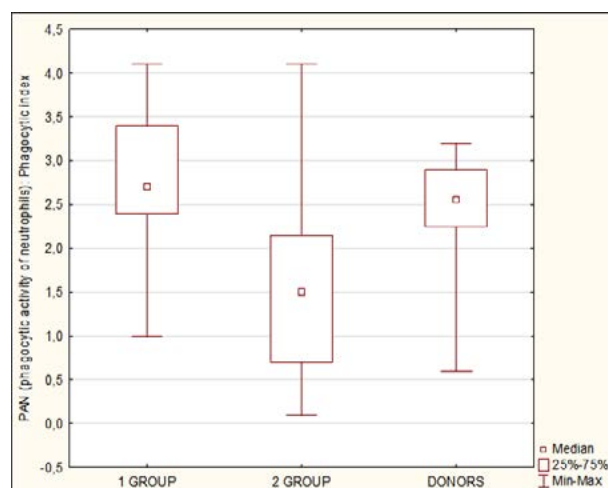


Рисунок 7. Фагоцитарний індекс в групах хворих на РДБЕ із наявністю та відсутністю хронічної контамінації *S. aureus*.

Далі нами був проведений дискримінантний аналіз лабораторних показників 1-ї та 2-ї групи хворих на РДБЕ. Було встановлено, що найбільший міжгруповий дискримінантний коефіцієнт F має показник ФІ ( $F = 35,5$ ;  $p < 0,001$ ), далі – індукована активність нейтрофілів в НСТ-тесті ( $F = 32,3$ ;

$p < 0,001$ ). Меншою мірою дискримінують групи із наявністю та відсутністю контамінації ран *S. aureus* у хворих на РДБЕ такі показники, як спонтанна активність нейтрофілів в НСТ-тесті ( $F = 32,3$ ;  $p < 0,01$ ) та рівень моноцитів крові ( $F = 22,8$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 3).

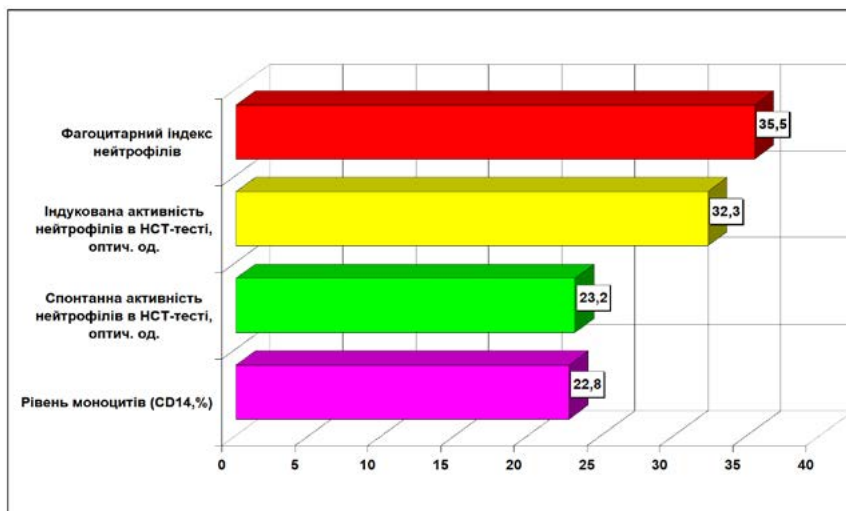


Рисунок 8. Рівень дискримінантного коефіцієнта F для груп з наявністю та відсутністю хронічної контамінації *S. aureus*.

## ДИСКУСІЯ

Отримані результати підтверджують, що у хворих на РДБЕ функціональний стан клітин вродженого імунітету суттєво залежить від мікробіологічного статусу хронічних ран. Виявлене підвищення частки CD14<sup>+</sup> моноцитів та зростання спонтанної й індукованої активності нейтрофілів у пацієнтів без бактеріальної контамінації узгоджується з концепцією компенсаторної активації фагоцитарної ланки на тлі хронічного ушкодження шкіри та персистоючого асептичного запалення. Такі зміни можуть відображати мобілізацію резервів вродженого імунітету у відповідь на постійну тканинну деструкцію та мікробну експозицію, що описано при РДБЕ як складову системної імунної дисрегуляції.

Натомість при хронічній контамінації *S. aureus* встановлено зниження як кількісного показника CD14<sup>+</sup> моноцитів, так і функціональних параметрів нейтрофілів, включно зі спонтанною та індукованою активністю в НСТ-тесті і фагоцитарним індексом. Зменшення індукованої активності є особливо показовим, оскільки відображає зниження здатності до адекватної метаболічної відповіді на стимул. Це дозволяє припустити формування феномену функціонального виснаження фагоцитів за умов тривалої антигенної стимуляції та персистенції патогену.

Сучасні дані свідчать, що мікробіота хронічних ран при РДБЕ характеризується редукцією різноманітності та домінуванням стафілококів, зокрема *S. aureus*, причому клінічна тяжкість корелює з бактеріальним навантаженням і профілями імунологічної резистентності. Персистоючі варіанти *S. aureus*, адаптовані до шкірного мікрооточення, здатні модулювати місцеву та системну імунну

відповідь, підтримуючи неефективне запалення. У цьому контексті зниження фагоцитарного індексу до  $1,5 \pm 0,1$  у пацієнтів із хронічною контамінацією може відображати порушення завершальних етапів фагоцитозу та бактерицидних механізмів, що сприяє персистенції збудника.

Отримані дані також узгоджуються з концепцією аберантного рекрутингу та дисрегуляції лейкоцитарної відповіді при хронічних ранах РДБЕ. Тривала стимуляція нейтрофілів у зоні ушкодження може призводити до їх функціонального виснаження, метаболічної дисфункції та зниження здатності до оксидативного вибуху. Зменшення CD14<sup>+</sup> клітин у периферичній крові при хронічній контамінації може бути пов'язане як із перерозподілом моноцитарного пулу в осередок запалення, так і з пригніченням їх проліферативного потенціалу під впливом хронічного інфекційного процесу.

Важливим є те, що за результатами дискримінантного аналізу саме фагоцитарний індекс та індукована активність нейтрофілів продемонстрували найвищу міжгрупову роздільну здатність. Це підкреслює їх потенціал як функціональних маркерів хронічної контамінації *S. aureus* при РДБЕ. На відміну від базальної активації, що може відображати неспецифічну запальну реакцію, показники резерву та ефективності фагоцитозу більш чутливо реагують на стан персистенції патогену.

Таким чином, результати дослідження дозволяють розглядати хронічну контамінацію *S. aureus* не лише як локальний мікробіологічний феномен, а як чинник системних змін вродженого імунітету при РДБЕ. Виявлене зниження фагоцитарного резерву може бути одним із механізмів підтримання хронічного ранового процесу та перешкоджання його ефективному загоєнню. Подальші дослідження доцільно спрямувати на аналіз

метаболічних та цитокінових чинників, що можуть модулювати активність фагоцитів у хворих на РДБЕ.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на РДБЕ без бактеріальної контамінації встановлено вірогідне підвищення частки CD14<sup>+</sup> моноцитів у периферичній крові до  $10,8 \pm 0,2\%$  ( $Q_{25}-Q_{75}$ : 9,0-13,1 %) порівняно з донорами –  $9,1 \pm 0,1\%$  ( $Q_{25}-Q_{75}$ : 8,3-10,1 %;  $p < 0,003$ ), що може відображати компенсаторну активацію моноцитарної ланки імунітету. Водночас у пацієнтів із хронічною контамінацією *S. aureus* відзначено достовірне зниження цього показника до  $6,5 \pm 0,2\%$  ( $Q_{25}-Q_{75}$ : 4,65-9,35 %) як відносно групи без контамінації, так і донорів ( $p < 0,002$ ), що може свідчити про функціональне виснаження або перерозподіл моноцитарного пулу.

2. У хворих на РДБЕ без бактеріальної контамінації спонтанна активність нейтрофілів у НСТ-тесті становила  $107 \pm 1,2$  Од ( $Q_{25}-Q_{75}$ : 87-134 Од), що вірогідно перевищувало показник донорів –  $98 \pm 1,1$  Од ( $Q_{25}-Q_{75}$ : 84,5-109,5 Од;  $p < 0,05$ ), що може свідчити про реактивну активацію нейтрофілів. Натомість при хронічній контамінації *S. aureus* цей рівень знижувався до  $87 \pm 1,2$  Од ( $Q_{25}-Q_{75}$ : 63-99 Од), що було достовірно нижчим порівняно з 1 групою та донорами ( $p < 0,05$ ). Це може бути ознакою функціонального виснаження нейтрофілів або свідченням порушень оксидативного метаболізму цих клітин.

3. У хворих на РДБЕ без бактеріальної контамінації індукована активність нейтрофілів у НСТ-тесті становила  $280 \pm 1,9$  Од ( $Q_{25}-Q_{75}$ : 257-325 Од) і вірогідно перевищувала показник донорів –  $256,5 \pm 0,8$  Од ( $Q_{25}-Q_{75}$ : 243,0-267,5 Од;  $p < 0,001$ ), що свідчить про підвищений резерв оксидативної відповіді. Водночас при хронічній контамінації *S. aureus* цей показник знижувався до  $208 \pm 2,6$  Од ( $Q_{25}-Q_{75}$ : 158-265,5 Од;  $p < 0,003$  щодо обох груп), що відображає виснаження функціонального потенціалу нейтрофілів та зменшення їх здатності до адекватної метаболічної активації.

4. За результатами дискримінантного аналізу встановлено, що найбільшу міжгрупову роздільну здатність має фагоцитарний індекс ( $F = 35,5$ ;  $p < 0,001$ ), далі – індукована активність нейтрофілів у НСТ-тесті ( $F = 32,3$ ;  $p < 0,001$ ). Менший, проте статистично значущий внесок у диференціацію груп вносять спонтанна активність нейтрофілів ( $F = 32,3$ ;  $p < 0,01$ ) та рівень моноцитів крові ( $F = 22,8$ ;  $p < 0,01$ ). Таким чином, найбільш чутливими маркерами наявності хронічної контамінації *S. aureus* при РДБЕ є параметри, що відображають резерв та ефективність фагоцитозу, тоді як показники базальної активації

та моноцитарної ланки мають додаткове, але менш виражене дискримінантне значення.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження мають бути спрямовані на проспективні спостереження із чіткою стратифікацією хворих на РДБЕ за тяжкістю перебігу та характером мікробної контамінації ран. Доцільно оцінити причинно-наслідкові зв'язки між рівнем 25(OH)D, феритину, прозапальних інтерлейкінів (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) та функціональними показниками фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів із урахуванням маркерів системного запалення й нутритивного статусу. Перспективним є формування інтегрованих імунометаболічних алгоритмів із використанням даних клінічних реєстрів і методів машинного навчання для побудови моделей прогнозування інфекційних ускладнень. Доцільно впроваджувати цифровий моніторинг стану ран і клінічної динаміки з метою раннього виявлення загострень та оцінки ефективності корекції дефіциту вітаміну D і порушень обміну заліза. Важливо забезпечити включення пацієнтів різного віку та соціального статусу з дотриманням етичних принципів доступності діагностики й лікування. Очікуваним результатом має стати розробка клінічно придатних алгоритмів персоналізованого ведення хворих на РДБЕ з урахуванням метаболічних та запальних біомаркерів сироватки крові.

## ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дослідження було схвалено Комісією з біомедичної етики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та проводилося відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» (1975), яка була переглянута у 2000 році; «Загальній декларації про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО); та Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007); а також Рекомендаціях Комітету з біоетики Президії Національної академії медичних наук України (2002). Усі учасники були повністю проінформовані про дослідження, та їхня письмова інформована згода була отримана до початку дослідження.

Усі методи дослідження застосовувалися відповідно до встановлених рекомендацій та правил. Відповідно до норм конфіденційності, усі дані були зібрані анонімно та оброблені з дотриманням чинного законодавства щодо захисту персональних даних, включаючи Загальний регламент захисту даних (GDPR), для забезпечення захисту особистої інформації. Уся інформація використовувалася виключно в рамках цього дослідження та була узагальнена для подальшого аналізу результатів.

**Декларація використання генеративного ШІ у підготовці рукопису**

У цій роботі штучний інтелект не використовувався для генерації тексту, аналізу даних або створення зображень. Увесь контент підготовлено авторами, які несуть відповідальність за точність, оригінальність та дотримання етичних стандартів.

**Обмеження дослідження**

Дане дослідження має певні методологічні обмеження, які слід враховувати при інтерпретації результатів. Поперечний одноцентровий дизайн обмежує можливість оцінки причинно-наслідкових зв'язків і може певною мірою впливати на узагальнюваність отриманих даних. Обсяг вибірки, який був розрахований із використанням аналізу потужності, може бути недостатнім для виявлення менш виражених патогенетичних факторів. Включення пацієнтів із спеціалізованого центру створює потенційний ризик selection bias. Використані лабораторні методи

(НСТ-тест, визначення CD14<sup>+</sup>) відображають окремі функціональні характеристики фагоцитів. Подальші багатоцентрові проспективні дослідження з розширеним імунологічним профілюванням сприятимуть уточненню та підтвердженню отриманих результатів.

**ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**

Дослідження не отримувало зовнішнього фінансування. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів чи фінансових інтересів. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

**ВНЕСОК АВТОРІВ**

Голубовська О. А.<sup>A, F</sup>

Федорець Є. А.<sup>B, D</sup>

Соумаво Мукхерджи<sup>E</sup>

Пінський Л. Л.<sup>C, D</sup>

**REFERENCES**

- Nyström, A., Bornert, O., Köhl, T., Gretzmeier, C., Thriene, K., Dengjel, J., Pfister-Wartha, A., Kiritsi, D., & Bruckner-Tuderman, L. (2018). Impaired lymphoid extracellular matrix impedes antibacterial immunity in epidermolysis bullosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115(4), E705–E714. <https://doi.org/10.1073/pnas.1709111115>
- Anderson-Crannage, M., Ascensión, A. M., Ibáñez-Solé, O., Zhu, H., Schaefer, E., Ottomanelli, D., Hochberg, B., Pan, J., Luo, W., Tian, M., Chu, Y., Cairo, M. S., Izeta, A., & Liao, Y. (2023). Inflammation-mediated fibroblast activation and immune dysregulation in collagen VII-deficient skin. *Front Immunol*, 14, 1211505. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1211505>
- De Gregorio, C., Catalán, E., Garrido, G., Riquelme, I., Pavez, L., Moreno, R., & Palisson, F. (2023). Maintenance of chronicity signatures in fibroblasts isolated from recessive dystrophic epidermolysis bullosa chronic wound dressings under culture conditions. *Biol Res*, 56(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s40659-023-00437-2>
- Alexeev, V., Huitema, L., Phillips, T., Patel, P., Salas Garza, M. S., Ringpfeil, F., Salas-Alanis, J. C., & Igoucheva, O. (2025). Cross-sectional analysis of wound-associated soluble factors in early established and chronic wounds of recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *Arch Dermatol Res*, 317, 796. <https://doi.org/10.1007/s00403-025-04293-w>
- Bar, J., Levy, R., Ollech, A., Yosipovitch, G., & Zlotogorski, A. (2021). Evidence for cutaneous dysbiosis in dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*, 46(7), 1223-1229. <https://doi.org/10.1111/ced.14592>
- Reimer-Taschenbrecker, A., Künstner, A., Hirose, M., Hübner, S., Gewert, S., Ibrahim, S., Busch, H., & Has, C. (2022). Predominance of Staphylococcus correlates with wound burden and disease activity in dystrophic epidermolysis bullosa: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*, 142(8), 2117-2127. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.020>
- Fuentes, I., Yubero, M. J., Morandé, P., Varela, C., Oróstica, K., Acevedo, F., Rebolledo-Jaramillo, B., Arancibia, E., Porte, L., & Palisson, F. (2023). Longitudinal study of wound healing status and bacterial colonisation of Staphylococcus aureus and Corynebacterium diphtheriae in epidermolysis bullosa patients. *Int Wound J*, 20(3), 774-783. <https://doi.org/10.1111/iwj.13922>
- Horev, A., Brandwein, M., Vaknin, A., Motro, Y., & Moran-Gilad, J. (2023). Temporal changes in the skin microbiome of epidermolysis bullosa patients following the application of wound dressings. *J Clin Med*, 12(20), 6435. <https://doi.org/10.3390/jcm12206435>
- Santin, J. T., Mariath, L. M., Rossato, A. M., Schuler-Faccini, L., & Kiszewski, A. E. (2021). Prevalence and antimicrobial resistance profile of Staphylococcus aureus in inherited epidermolysis bullosa: a cross-sectional multicenter study in Brazil. *Int J Dermatol*, 60(9), 1126-1130. <https://doi.org/10.1111/ijd.15634>
- Jayawardena, N. S., El Hachem, M., Diociaiuti, A., Ruggiero, A., Castiglia, D., & Zambruno, G. (2024).

- The spectrum of antimicrobial resistance in bacteria isolated from wounds of patients with epidermolysis bullosa. *J Dermatolog Treat*, 35(1), 2370424. <https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2370424>
11. Phillips, T., Alexeev, V., Huitema, L., Campanelli, C., & Igoucheva, O. (2020). Aberrant recruitment of leukocytes defines poor wound healing in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Sci*, 100(3), 209-216. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.10.009>
  12. Fuentes, I., Guttman-Gruber, C., Tockner, B., Laimer, M., Hintner, H., & Bauer, J. W. (2020). Cells from discarded dressings differentiate chronic from acute wounds in patients with epidermolysis bullosa. *Sci Rep*, 10(1), 15064. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71794-1>
  13. Huitema, L., Phillips, T., Alexeev, V., & Igoucheva, O. (2021). Immunological mechanisms underlying progression of chronic wounds in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol*, 30(12), 1724-1733. <https://doi.org/10.1111/exd.14411>
  14. Alexeev, V., Huitema, L., Phillips, T., Chen, Y., Campanelli, C., & Igoucheva, O. (2022). T-cell activation and bacterial infection in skin wounds of recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *Exp Dermatol*, 31(9), 1431-1442. <https://doi.org/10.1111/exd.14615>
  15. Jamet, A., Fu, X., Dietrich, C., Sutter, D. E., Tawk, C., Wilson, G., Mathey, F., Riffaud, C., Veluti, S., Bessou, P., Jourdain, C., Pirnay, J. P., Coste, A., Ponthus, N., Olexa, C., Barlegue, D., Badiou, C., Chafey, P., Simon, M., Collette, K., Perrodeau, E., Dupont, S., Recker, T., Richer, Q., Qiuc, Namasivayam, P., Prévost, G., Vandenesch, F., & Rasigade, J. P. (2025). Immune response and clinical severity are shaped by skin-adapted *Staphylococcus aureus* in chronically infected patients. *Sci Transl Med*, 17(813), eadq7985. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adq7985>
  16. Levin, L. E., Shayegan, L. H., Lucky, A. W., Hook, K. P., Bruckner, A. L., Feinstein, J. A., Whittier, S., Lauren, C. T., Pope, E., Lara-Corrales, I., Wiss, K., McCuaig, C. C., Powell, J., Eichenfield, L. F., Levy, M. L., Diaz, L., Glick, S. A., Paller, A. S., Price, H. N., Browning, J. C., & Morel, K. D. (2021). Characterization of wound microbes in epidermolysis bullosa: results from the epidermolysis bullosa clinical characterization and outcomes database. *Pediatr Dermatol*, 38(1), 119-124. <https://doi.org/10.1111/pde.14444>
  17. Yan, A., Kus, J. V., & Sant, N. (2025). The *Staphylococcus aureus* complex: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*, 63(7), e01276-24. <https://doi.org/10.1128/jcm.01276-24>
  18. McClure, J. A., Conly, J. M., Obasuyi, O., Ward, L., Ugarte-Torres, A., Louie, T., & Zhang, K. (2020). A novel assay for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from clinical samples. *Front Microbiol*, 11, 1295. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01295>
  19. Blasi-Brugué, C., López-Serrano, S., Rodríguez-Franco, F., Pérez-Sancho, M., Domínguez, L., & Álvarez, J. (2023). Nitroblue Tetrazolium test and IFN- $\gamma$ . *Vet Sci*, 10(9), 572. <https://doi.org/10.3390/vetsci10090572>
  20. Lee, J. K., Guevara, V., Akanbi, O. D., Hoff, J. D., Kupor, D., Brannon, E. R., & Eniola-Adefeso, O. (2025). Deciphering neutrophil dynamics: enhanced phagocytosis of elastic particles and impact on vascular-targeted carrier performance. *Sci Adv*, 11(1), eadp1461. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adp1461>

**Abstract****PHAGOCYtic ACTIVITY PARAMETERS OF NEUTROPHILS AND MONOCYTES IN PATIENTS WITH EPIDERMOLYSIS BULLOSA WITH CHRONIC *S. AUREUS* WOUND CONTAMINATION**Olha A. Holubovska<sup>1</sup>, Yevheniia A. Fedorets<sup>1</sup>, Soumavo Mukherjee<sup>2</sup>, Leonid L. Pinsky<sup>1</sup><sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA

**Aim.** To evaluate the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils and monocytes in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) with chronic *Staphylococcus aureus* wound contamination.

**Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted. Group 1 (without contamination) included 31 patients; Group 2 (chronic *S. aureus* contamination) comprised 44 patients. Inclusion criteria were age 18-60 years, clinically confirmed RDEB, chronic wounds lasting > 3 months, and written informed consent. Patients with decompensated diabetes mellitus, acute systemic infections, or wounds of < 3 months' duration were excluded.

**Results.** Patients with chronic contamination demonstrated a significant decrease in CD14<sup>+</sup> monocytes – 6.5±0.2% (Q25–Q75: 4.65-9.35%) compared with Group 1 (p < 0.001, Mann–Whitney test) and healthy donors (p < 0.002, Mann–Whitney test). Spontaneous neutrophil activity decreased to 87 ± 1.2 AU (Q25–Q75: 63-99 AU; p<0.002). Induced activity in the NBT test was 208 ± 2.6 AU (Q25–Q75: 158-265.5 AU) and was significantly lower than in Group 1 (p < 0.001) and donors p < 0.003). The phagocytic index (PI) declined to 1.5 ± 0.1 (Q25–Q75: 0.7-2.15), which was significantly lower than in donors (2.6 ± 0.1; Q25–Q75: 2.25-2.9; p < 0.001) and Group 1 (2.7 ± 0.1; Q25–Q75: 2.4-3.4; p < 0.001). Discriminant analysis revealed the highest intergroup discriminative capacity for PI (F = 35.5; p < 0.001), followed by induced neutrophil activity (F = 32.3; p < 0.001); spontaneous activity (p < 0.01) and CD14<sup>+</sup> level (F = 22.8; p < 0.01) showed a smaller but significant contribution.

**Conclusions.** In patients with RDBE without contamination, an increase in CD14<sup>+</sup> monocytes (10.8 ± 0.2% vs. 9.1 ± 0.1%; p < 0.003), spontaneous (107 ± 1.2 U; p < 0.045) and induced neutrophil activity (280 ± 1.9 U; p < 0.001) was detected, which reflects reactive activation of the phagocytic link. In chronic *S. aureus* contamination, a decrease in CD14<sup>+</sup> (6.5 ± 0.2%; p < 0.002), spontaneous (87 ± 1.2 U; p < 0.033) and induced activity (208 ± 2.6 U; p < 0.003) was detected, which indicates functional depletion of neutrophils. The highest discriminant ability is possessed by FI (F = 35.5; p < 0.001) and induced activity (F = 32.3; p < 0.001). Chronic contamination is associated with a decrease in the reserve and efficiency of phagocytosis.

**Keywords:** recessive dystrophic epidermolysis bullosa, phagocytosis, *Staphylococcus aureus*

Received: 28.11.2025

Accepted: 6.02.2026

UDC 616.89-053.2/6  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.17>

# SYSTEM GUIDES AS THE KEY TO CHANGE: GROUNDED THEORY OF EXPERIENCES OF FAMILIES AND CHILDREN WITH MENTAL HEALTH ISSUES

Kludie Němečková, Alena Hricová

University of South Bohemia České Budějovice, Czech Republic

## Abstract

**Introduction.** Supporting children and adolescents with mental illness in the Czech Republic is hampered by a fragmented care system, long waits and weak inter-institutional coordination. From the viewpoint of social work and social medicine, a *guide* is crucial for continuity of care, empowerment and active participation of families.

**Aim.** To examine how the presence or absence of a guide shapes families' ability to navigate services, stabilise their situation and access resources, and to propose a theory-based model underscoring the systemic importance of this role. The study was funded by the University of South Bohemia (GA JU 133/2024/S) and approved by the ZSF JCU Ethics Committee (No. 018/2023).

**Materials and methods.** Qualitative grounded theory study drawing on 46 in-depth interviews with children aged 11-18 with mental disorders, their parents and social workers. Open, axial and selective coding identified key meanings and relationships informing an emergent model centred on the guide.

**Results.** Without a guide, families reported heightened emotional distress, disorientation and stigma, exacerbated by systemic fragmentation and poor coordination. With a guide, orientation improved, parental competence strengthened, trust in services increased and continuity of care became more likely. A paradigmatic process model describes movement from crisis to stabilisation through guided support and inter-agency linkage.

**Conclusions.** The guide is not an ancillary add-on but a pivotal mechanism that reduces isolation, restores trust and promotes mental well-being. Institutionalising and supporting this role – together with continuity and interdisciplinary coordination – should be a priority for child mental health policy and practice in the Czech Republic.

**Keywords:** mental health, children and adolescents, social work, guide, case management, continuity of care, grounded theory, Czech Republic

## INTRODUCTION

The provision of support for children with mental health issues and their families necessitates a comprehensive, coordinated and sustainable care system. The starting point for effective intervention is continuity of care, which has repeatedly been shown to be a key factor influencing health outcomes, stability and overall quality of life for families. Research has demonstrated that consistent and reliable care, particularly during the transition from child to adult services, can mitigate the likelihood of acute hospitalisation and enhance families' capacity to navigate the healthcare

system [1]. Conversely, disruptions in continuity, caused for example by a change of provider or institutional transition, have been shown to lead to a deterioration in health and a breakdown in support relationships [2, 3].

The primary challenges to maintaining continuity predominantly encompass the fragmentation of the system, the variability of health insurance, frequent changes in the child's placement, and inadequate coordination between health, social, and educational services [2, 4]. In many cases, parents themselves assume the role of care coordinator, a situation which frequently results in feelings of isolation and overload [2]. In the

contemporary support system, a notable progressive and innovative element is the role of the guide, also known as the peer support worker. These workers utilise their personal experiences with mental health issues (or the care of a child) to provide emotional support, practical advice and, most importantly, hope and understanding. Their unique position affords them the ability to build trusting relationships with families, guide them through the system, and help them cope with difficult situations [5]. The work of these organisations is closely linked to the recovery model, with a focus on providing support to individuals as well as on cultivating a more widespread culture of change within the system.

The transformative potential of family peer support is particularly pronounced. Parents who have themselves experienced caring for a child with mental health difficulties often become agents of change. They share their experiences with other families, connect different segments of services, and contribute to the creation of a supportive environment [6]. The role of these institutions in developing value-based alliances between families and institutions is also significant [7].

In the context of family adaptation, research findings indicate that families typically undergo phases of uncertainty, deliberation, and eventual acceptance, striving to achieve a balance between caring for the child and fulfilling their own needs [8, 9]. The family's strategies can be categorised as follows: the establishment of boundaries, vigilance, the enhancement of assets, and, in certain cases, defensive or coercive tactics in response to overload [10]. The empowerment of parents has been identified as a pivotal strategy in overcoming systemic barriers, including but not limited to inadequate access to services and stigmatisation [11]. Programmes that are designed to enhance the parental role have been shown to have the greatest impact when they are supported by organisational leadership, have qualified and motivated staff, and are able to adapt to the specific needs of families [12, 13]. Across the system, it is evident that authentic change necessitates inter-agency collaboration, structural support, and a flexible approach to the local context. The implementation of such policies is complicated by cultural and institutional differences, as well as the absence of uniform standards. It is therefore necessary to work simultaneously at the policy, service and community levels [13, 14].

The insights indicate that the provision of support for families with children experiencing mental health issues cannot be regarded as a task to be undertaken by individual actors. Rather, it is imperative that this support is grounded in a systemic, family-oriented and participatory approach. Such an approach would empower these families to better cope with challenging situations and enhance the quality of life for all members of the household.

## AIM

To examine how the presence or absence of a guide shapes families' ability to navigate services, stabilise their situation and access resources, and to propose a theory-based model underscoring the systemic importance of this role. The study was funded by the University of South Bohemia (GA JU 133/2024/S) and approved by the ZSF JCU Ethics Committee (No. 018/2023).

## MATERIALS AND METHODS

The present study was conducted using a qualitative design and the grounded theory method. The objective of the current study was to develop a theoretical model of the experience of support, barriers and change among children with mental health difficulties and their families, including the perspective of social workers. The selection of grounded theory was made on the basis of its capacity to reveal underlying processes, patterns and relationships directly from field data, thereby enabling a more profound comprehension of complex experiences across system actors. The research sample comprised 46 in-depth interviews with three distinct groups of informants:

- Children and adolescents with mental health issues (n = 33) (aged 8-18, predominantly girls, various diagnoses including anxiety, eating disorders, suicidal tendencies, etc.).
- Legal guardians (parents) of children with mental health issues (n = 3)
- Social workers working in the field of child and youth care (n = 10)

The selection of informants was deliberate, with a view to ensuring a comprehensive coverage of various models of support, types of mental health issues and different regions of the Czech Republic.

The data presented herein was collected through in-depth interviews conducted according to a pre-prepared script, which was designed based on relevant literature and pilot interviews. The interviews concentrated on areas of difficulty, experiences with seeking and obtaining help, barriers and sources of change, cooperation between institutions, and reflections on needs within the system. The interviews were conducted in a secure and private setting, with adherence to ethical principles, and the consent of legal guardians was obtained.

All interviews were recorded and subsequently transcribed verbatim.

### *Data analysis*

The analysis was conducted in three phases according to the principles of grounded theory:

#### **1. Open coding:**

The texts were divided into meaningful units, which were then assigned codes that captured the essence of the

message. The coding was performed manually, with the support of qualitative analysis software.

## 2. Axial coding:

The codes were then grouped into higher categories and subcategories according to similarity and relevance to the research questions. The relationships between categories were identified (e.g., facilitating and impeding factors of change, system influence, importance of key personnel, etc.).

## 3. Selective coding:

Following a comprehensive analysis of all interview transcripts, a **central category** was identified, and a conceptual model was formulated that incorporates key dimensions of experience across various groups. Theoretical saturation was achieved by repeatedly comparing new interviews with existing categories and themes.

The analytical validity of the study was strengthened by triangulation of data (comparison of statements across groups), team consultations, and repeated code review. A selection of illustrative quotes was made in order to represent the breadth and depth of the findings.

All procedures were approved by the Ethics Committee of the Faculty of Health Studies, Jan Evangelista Purkyně University in Jindřichův Hradec, No. 018/2023. Participation in the study was anonymous and voluntary. Written informed consent was obtained from all participants and, where necessary, from their legal guardians.

### *Limits*

Notwithstanding the fact that the study provides a comprehensive insight into the experiences of children with mental health issues, their families, and social workers in the Czech care system, it is imperative to consider several significant limitations that may have a bearing on the interpretation and generalisability of the findings. The primary constraint pertains to the dimensions and composition of the research sample. The majority of respondents were children and adolescents, with only a relatively low proportion of parents participating. This may have implications for the complexity of the family perspective and the degree of triangulation of data from different angles. Concomitantly, it can be hypothesised that families who were willing to participate in the research may have been more active or motivated to seek support than the general population, which may lead to a certain selection bias. A further limitation pertains to regional restrictions, with respondents predominantly originating from selected regions of the Czech Republic. It is acknowledged that these regions may exhibit variations in terms of service availability, local conditions, and the degree of interdisciplinary cooperation. Consequently, it is not possible to extrapolate the results to the broader population of children with mental health difficulties and their families across the Czech Republic. The research

was grounded in a qualitative design and a methodological approach to theory development that emphasised the collection of exhaustive data and the subsequent analysis of subjective experiences. Nevertheless, this approach does not permit quantitative measurement of the extent or prevalence of individual phenomena. The interpretation of data may also be influenced by the subjectivity of the researchers, although increased attention was paid to triangulation, team consultations and reflection on research procedures. Finally, it should be noted that some of the respondents' experiences were influenced by current changes in the care system, such as the introduction of new services or projects at the time of the research. This may have had an impact on their perception of support, service availability, and their perception of barriers and opportunities for change.

## RESULTS

### *Central category: Guide as the key to system transformation*

A comprehensive analysis of 46 semi-structured interviews with children, parents and social workers was conducted to identify the key experiences and processes that structure the experience and management of mental health problems within the care system. The initial phase of the research involved the utilisation of open coding, a method of data segmentation that involves the division of information into fundamental units of meaning. These units were then subjected to a process of focused coding, a technique that entails the classification of these units into more elevated categories. Theoretical coding subsequently led to the identification of a central phenomenon – the role of the guide – which represents a fundamental variable in the system, enabling change and stabilisation of the situation of families and children.

#### *1. Emotional and practical burden on families*

A recurrent theme that has been identified through the analysis of interview data from parents and children is that of intense emotional distress, uncertainty and feelings of isolation experienced during the initial interaction with the system:

«I felt helpless. Every day I went to work and all I could think about was what was happening to him. I stopped sleeping, I felt guilty that I had neglected something.» (parent)

This phenomenon is often accompanied by feelings of stigmatisation, guilt, and a paucity of clear information. Concurrently, the child's challenges are frequently compounded by adverse reactions from their peers and societal institutions that underplay the severity of their difficulties:

«When the psychologist saw that I was self-harming, she said I should instead focus on studying. It didn't help.» (child)

### 2. *System barriers: fragmentation and lack of continuity*

The data unequivocally demonstrates that the care system is perceived as fragmented and challenging to navigate. Reports have repeatedly emerged of protracted waiting times, instances of responsibility being deflected, and inadequate communication between institutions:

«The system. Waiting times, paperwork, passing responsibility between institutions.» (parent)

«Children often fall between the cracks of the system.» (social worker)

The absence of coordination and continuity has been demonstrated to result in a deterioration in the child's clinical condition, as well as secondary traumatisation of families by the system.

### 3. *The guide as a transformative element of support*

The role of the guide, i.e. a guide worker who provides orientation within the system, connects individual care components and provides emotional and practical support, is considered essential in the statements of all participants:

«One social worker helped me the most. She spoke to us as people, not as cases. She recommended a support group and helped arrange an individual plan at school. Without her, I wouldn't have known what to do.» (parent)  
«There was a lady there who referred me to a therapist, who came every week.» (child)

The presence of a guide has been demonstrated to have a calming effect on the situation, thereby enhancing parental skills and reducing feelings of isolation. Recent studies have indicated that this role has a significant impact on the likelihood of successfully coping with difficulties and ensuring continuity of care.

### 4. *Process model of change: from crisis to stabilisation*

Through the analysis of the experiences of parents, children, and staff, a process model of change in the care system can be reconstructed:

- **Crisis phase:** Initial symptoms and increasing difficulties, accompanied by uncertainty, fear and feelings of guilt.
- **Seeking help:** Unsuccessful attempts to find support often lead to resignation unless the family finds a guide.
- **Orientation and stabilisation:** The guide helps with orientation in the system, connects resources, provides support, and promotes the skills of both parents and children.
- **Adaptation and change:** Both the family and the child acquire new coping strategies, actively use available resources, and gradually achieve greater autonomy and stability.

### 5. *Exceptions and nuances*

The data, when examined on an individual basis, appears to indicate a clear correlation between the

absence of formal guidance or contact with the system and a significantly elevated level of frustration, as well as a higher incidence of repeated crises. Conversely, in circumstances where a guide is available to provide continuous and relational support, the system is perceived as safer and more accessible.

### 6. *Emerging theories*

The analysis of interview data has resulted in a proposed theory that places the role of a guide – i.e. a guide worker, case manager or peer support worker – at the centre of the entire system of care for children with mental health issues. This role has been identified in the statements of parents, children and social workers as the central mechanism that enables structural and emotional barriers in the system to be overcome and creates the conditions for real change in the family's life situation.

The interviews reveal that the care system is often perceived as fragmented, confusing and burdened by a number of administrative and communication barriers. Families and children often report feelings of disorientation, social isolation, and a sense of being overwhelmed not only by the manifestations of mental illness themselves, but also by the secondary burden associated with identifying appropriate support services. The initial encounter with the system is often characterised by feelings of uncertainty, fear, and guilt. Concurrently, a significant proportion of actors encounter stigmatisation or trivialisation of their difficulties by those within their immediate social circles or by institutions. In such circumstances, the presence of a guide who assumes the role of a liaison between the family and the fragmented system of services can prove to be a pivotal turning point.

The role of the guide is not only to provide practical information and assistance with navigating the network of services, but above all to build trust, provide emotional support and strengthen the skills of both parents and children. The role of the guide is to serve as the primary individual to whom the family can voice their concerns, thereby facilitating the identification of their fundamental needs and the mobilisation of pertinent resources, including support groups, experts, school counselling services, and community organisations. Regular and trustworthy contact with the guide has been demonstrated to lead to the stabilisation of the situation, the restoration of a sense of security and an increase in trust in the care system. The guide also facilitates coordination between different institutions and supports the family in the decision-making process, contributing to increased chances of successfully overcoming difficulties and preventing repeated crises.

This facilitated change manifests itself not only in the management of the current crisis, but also in the development of new strategies, the strengthening of autonomy and the overall transformation of roles and relationships within the family and in relation

to services. As the family unit gains greater stability and competence, it begins to navigate the system more actively, utilising available resources with less dependence on the guide and transitioning into a partner role in the support process. The role of the guide gradually diminishes, and the natural support network – family, school, community – assumes a more prominent position. The long-term implications of this are twofold. Firstly, there is a change in the individual situation of the child and their family. Secondly, there is the cultivation of institutions that, thanks to this experience, are able to better reflect the individual needs of clients, coordinate care and support the participation of all those involved.

The central tenet of this theory posits that the pivotal factor for positive change is not the nature of the service or the specific diagnosis, but rather the presence or absence of a trusted guide. The existence and functionality of such a role within the system has been demonstrated to result in accelerated stabilisation, enhanced satisfaction with the system, and an overall improved prognosis for

the child and family. Conversely, the absence of this role often results in disorientation, a sense of despair and a cycle of crisis situations. The theory thus highlights the need to systematically develop and support the role of the guide in the care system, as it is this role that enables existing barriers to be overcome, resignation to be transformed into active coping and positive change to be initiated not only at the level of the individual and the family, but also at the level of the entire support system.

The creation of a conceptual framework for change in the care system was enabled by the synthesis of statements from three distinct groups of actors: children, parents, and social workers. The resulting theory posits the role of the guide as a pivotal actor who facilitates the overcoming of structural and relational barriers, stabilises the family situation and activates available resources. In consideration of the findings, a paradigmatic model was developed (see Figure 1), which encapsulates the primary relationships between the causative factors, intervening conditions, strategic approaches, and the consequences of support.

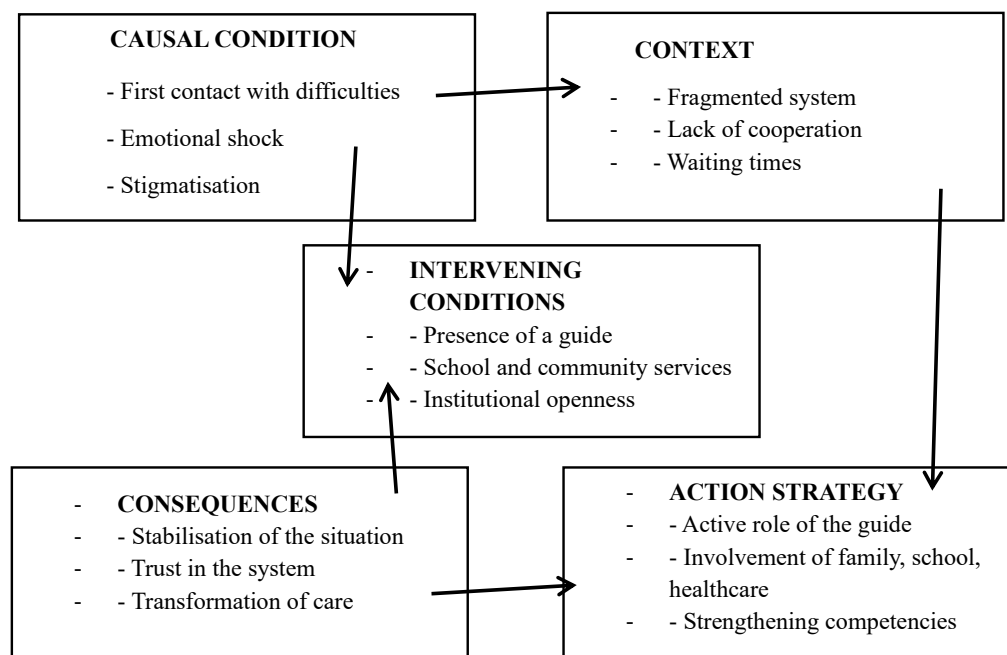


Figure 1. Paradigmatic model of support for families of children with mental illness.

A paradigmatic model was created (Fig. 1) following an analysis of data in accordance with established theory. This model captures the key relationships between the conditions, strategies and consequences of support for children with mental health difficulties and their families. This model integrates the experiences of all three groups of actors – children, parents and social workers – and demonstrates the dynamics of change in the care system. The focus of this text is on the role of the guide, who is responsible for helping to overcome barriers and activate positive change. The model is predicated on five fundamental elements:

#### 1. Causal conditions

The primary motivation for individuals to engage with the care system is often precipitated by a substantial crisis within the family unit, typified by perplexity, trepidation, dearth of information, and frequently accompanied by stigmatisation. It is evident that these circumstances engender a considerable emotional burden, thereby determining the urgency of the need for support.

#### 2. Context

The respondents described the system as fragmented, confusing, and poorly coordinated. The structural barriers that

exist within this system are of particular significance. These include waiting times, the shifting of responsibility, and a lack of interdisciplinary cooperation, which collectively serve to significantly complicate orientation and access to assistance.

### 3. Intervening conditions

A pivotal intervening factor is the presence of a guide – a professional or peer worker who provides emotional and practical support and connects the individual parts of the system. The role of the family is foundational to the success of the intervention and the family's capacity to manage challenges.

### 4. Action strategy

The primary strategy for effecting change can be considered to be the active involvement of a guide who assists the family in navigating the system, supports the development of parenting skills, and initiates cooperation between the family, school, healthcare and community services.

### 5. Consequences

The presence of a guide has been demonstrated to contribute to the stabilisation of the situation, the restoration of trust in the system, and the gradual increase in the family's autonomy. Conversely, in cases where this role is absent, resignation, recurring crises and a general feeling of helplessness persist.

## DISCUSSION

This study contributes to the extant knowledge in the field of care for children with mental health issues by demonstrating the crucial role played by a guide – whether in the form of a guide, a social worker, or a peer support worker – in the process of change. The results of the study show that the presence of a trusted guide is instrumental in enabling families to effectively navigate the multifaceted demands of the care system and proactively address the emotional and organisational challenges they face.

A recurrent finding is that families frequently experience a state of crisis, uncertainty, and isolation in the initial phase. This finding aligns with the extant literature [10], which demonstrates that the responsibility of caring for a child with mental health challenges can lead to diminished perceptions of control, heightened stress reactions, and a state of exhaustion. The findings of the study demonstrate that the disruption of continuity of care, fragmentation of the system and inadequate coordination between services are the primary factors contributing to a deterioration in health and secondary traumatisation [3, 4].

The role of the guide as a stabilising and transformative element of support is of the utmost importance. The programme offers practical guidance within the system, as well as emotional security and reinforcement of parental skills. This finding is consistent

with international research on the benefits of peer support and guide-based support, which demonstrates that individuals with personal experience of mental illness or caring for a child can establish trusting, and respectful relationships with families [5, 6]. Research indicates that when families are provided with such continuous and personalised support, the situation is shown to calm down, internal resources are developed, autonomy is increased and a positive relationship with services is built [11, 13].

The study also reveals that positive change occurs mainly in cases where there is open and interdisciplinary cooperation between the actors in the system – i.e. where the guide connects the family with the school, health, and social services. This finding is consistent with the conclusions of research study [7], which posits that a lack of systemic change and the active involvement of all segments will result in an absence of sustainable progress in the area of children's mental health.

From an implementation perspective, it is crucial that the role of the guide is not perceived as supplementary, but as an integral part of the support system. This position has the potential to contribute to the cultivation of a value-based approach grounded in trust, participation and long-term cooperation. As previously mentioned in point 15, the effective performance and long-term sustainability of peer workers is contingent upon their recognition, integration and support within organisations.

## CONCLUSIONS

The present study offers a comprehensive overview of the experiences of support, barriers and change among children with mental health difficulties, their families, and social workers. This overview is derived from a qualitative analysis guided by grounded theory. The findings indicate that, despite certain positive developments, the majority of children and families seeking assistance encounter numerous systemic barriers, including protracted waiting periods, ambiguous service continuity, inadequate coordination, and insufficient information. These obstacles frequently result in feelings of helplessness, frustration and resignation among both clients and professionals.

However, the analysis also confirmed that there is potential for change if there is a guide or a care coordinator in the system who can safely guide the family and child through the available support options and provide them with the necessary human and practical support. Open communication and cooperation between the school, family, and health/social services also play an important role in this context. However, it is important to note that positive changes are often only partial and unstable unless they are supported in the long term by a functional system and a multidisciplinary approach. The results of the study highlight the need for systemic change in the area of child mental healthcare, particularly in strengthening

multidisciplinary cooperation, accessibility and coordination of services, and in preventing stigmatisation. It is imperative to cultivate the role of a guide who will serve as a nexus, integrating the disparate components of the system and ensuring the seamless continuity of care and support for the family throughout the process.

**Prospects for further research.** In terms of future research, it is important to continue examining the experiences of various actors, focus on the effectiveness of specific models of cooperation, and identify ways to overcome obstacles in the care system. A synthesis of these findings has the potential to contribute to the enhancement of the quality of life of children with mental health issues and their families, as well as to the improvement of the work of professionals in this field.

### FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

The research was funded by the University of South Bohemia in České Budějovice (project reg. no. GA JU

no. 133/2024/S) and approved by the university ethics committee ZSF JCU no. 018/2023.

### COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

All personal data collected during this study were processed in accordance with Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (General Data Protection Regulation, GDPR). The research was funded by the University of South Bohemia in České Budějovice (project reg. no. GA JU no. 133/2024/S) and approved by the university ethics committee ZSF JCU no. 018/2023.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Němečková K.<sup>A, B, C, D, F</sup>

Hricová A.<sup>E, F</sup>

### REFERENCES

1. Toulany, A., Stukel, T., Kurdyak, P., Fu, L., & Guttmann, A. (2019). Association of Primary Care Continuity With Outcomes Following Transition to Adult Care for Adolescents With Severe Mental Illness. *JAMA Network Open*, 2. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8415>
2. Tobon, J., Reid, G., & Brown, J. (2015). Continuity of Care in Children's Mental Health: Parent, Youth and Provider Perspectives. *Community Mental Health Journal*, 51, 921-930. <https://doi.org/10.1007/s10597-015-9873-5>
3. Fontanella, C. A., Gupta, L., Hiance-Steelesmith, D. L., & Valentine, S. (2015). Continuity of care for youth in foster care with serious emotional disturbances. *Children and Youth Services Review*, 50, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2015.01.004>
4. Ferro, M., Chan, C., Lipman, E., Van Lieshout, R., Shanahan, L., & Gorter, J. (2024). Continuity of mental disorders in children with chronic physical illness. *European child & adolescent psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-024-02420-y>
5. Stefancic, A., Bochicchio, L., & Tuda, D. (2021). Peer support for mental health. In M. Kuppinger, A. Burger, & S. Hamovitch (Eds.), *Family and youth serving systems: Evidence-based interventions and support*, 31-48. Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-58660-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-58660-7_2)
6. Bleyhl, E. (2020). The power of peer support in family/youth serving systems. In B. A. Fiedler (Ed.), *Three facets of public health and paths to improvements* (pp. 127-153). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819008-1.00005-5>
7. Hodges, S., Ferreira, K., & Israel, N. (2012). «If We're Going to Change Things, It Has to Be Systemic:» Systems Change in Children's Mental Health. *American Journal of Community Psychology*, 49, 526-537. <https://doi.org/10.1007/s10464-012-9491-0>
8. Patrick, P., Reupert, A., & McLean, L. (2020). Relational trajectories in families with parental mental illness: a grounded theory approach. *BMC Psychology*, 8. <https://doi.org/10.1186/s40359-020-00432-2>
9. Rose, L., Mallinson, K., & Walton-Moss, B. (2002). A Grounded Theory of Families Responding to Mental Illness. *Western Journal of Nursing Research*, 24, 516-536. <https://doi.org/10.1177/019394590202400505>
10. Hempeler, C., Scholten, M., Gather, J., Juckel, G., & Potthoff, S. (2024). Treatment pressures and the predicament of family care: A grounded theory study with relatives of people with a serious mental health condition. *Qualitative Health Research*. <https://doi.org/10.1177/10497323241300042>
11. Olin, S. S., Hoagwood, K. E., Rodriguez, J., Ramos, B., Burton, G., Penn, M., Crowe, M., Radigan, M., & Jensen, P. S. (2010). The application of behavior change theory to family-based services: Improving parent empowerment in children's mental health. *Journal of Child and Family Studies*, 19(4), 462-470. <https://doi.org/10.1007/s10826-009-9317-3>

12. Furlong, M., Mulligan, C., McGarr, S., O'Connor, S., & McGilloway, S. (2021). A Family-Focused Intervention for Parental Mental Illness: A Practitioner Perspective. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.783161>
13. Sun, F., Long, A., Wang, L., Tsai, C., Li, C., & Chiang, C. (2024). Explaining the Family-Centred Care of Young People With Depressive Disorders and Suicidal Ideations: A Grounded Theory Study. *Journal of advanced nursing*. <https://doi.org/10.1111/jan.16489>
14. Isobel, S., Allchin, B., Goodyear, M., & Gladstone, B. (2019). A Narrative Inquiry Into Global Systems Change to Support Families When a Parent Has a Mental Illness. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00310>
15. Reeves, V., Loughhead, M., Halpin, M., & Procter, N. (2023). Organisational actions for improving recognition, integration and acceptance of peer support as identified by a current peer workforce. *Community Mental Health Journal*, 60(1), 169-178. <https://doi.org/10.1007/s10597-023-01179-x>

## Резюме

### ПРОВІДНИК У СИСТЕМІ ЯК КЛЮЧ ДО ЗМІН: ОБҐРУНТОВАНА ТЕОРІЯ ДОСВІДУ СІМЕЙ І ДІТЕЙ ІЗ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

Клаудіє Нсмечкова, Алена Гріцова

Університет Південної Богемії, м. Чеське Будейовіце, Чеська Республіка

**Вступ.** Підтримка дітей та підлітків із психічними розладами в Чеській Республіці ускладнена фрагментованістю системи допомоги, тривалим очікуванням та слабкою міжінституційною координацією. З точки зору соціальної роботи та соціальної медицини, роль «провідника» є ключовою для забезпечення безперервності допомоги, розширення можливостей та активної участі сімей.

**Мета.** Дослідити, як наявність або відсутність провідника впливає на здатність сімей орієнтуватися в системі послуг, стабілізувати свою ситуацію та отримувати ресурси, а також запропонувати теоретично обґрунтовану модель, що підкреслює системне значення цієї ролі. Дослідження фінансувалося Південночеським університетом (GA JU 133/2024/S) і схвалене Етичним комітетом факультету охорони здоров'я та соціальної роботи (№ 018/2023).

**Матеріали та методи.** Якісне дослідження з використанням методу обґрунтованої теорії, що базується на 46 глибинних інтерв'ю з дітьми віком 11-18 років із психічними розладами, їхніми батьками та соціальними працівниками. Відкрите, осьове та вибіркоче кодування дозволило виокремити ключові смисли та взаємозв'язки, які сформували модель, центровану на ролі провідника.

**Результати.** За відсутності провідника сім'ї повідомляли про посилення емоційного напруження, дезорієнтацію та стигматизацію, що ускладнювалося системною фрагментацією та слабкою координацією. За наявності провідника покращувалася орієнтація, зростала компетентність батьків, підвищувалася довіра до служб і зростала ймовірність безперервності допомоги. Парадигмальна процесуальна модель описує шлях від кризи до стабілізації через підтримку провідника та міжвідомчу взаємодію.

**Висновки.** Провідник – це не допоміжна опція, а ключовий механізм змін, що зменшує ізоляцію, відновлює довіру та сприяє психічному благополуччю. Інституалізація й підтримка цієї ролі – разом із тяглістю та міждисциплінарною координацією – мають бути пріоритетом політики й практики охорони психічного здоров'я дітей у Чеській Республіці.

**Ключові слова:** психічне здоров'я, діти та підлітки, соціальна робота, провідник, управління випадком, безперервність допомоги, обґрунтована теорія, Чеська Республіка

Received: 19.11.2025

Accepted: 29.01.2026

## RELEVANCE OF BIOFEEDBACK IN REMOTE REHABILITATION AFTER STROKE

Oleksandr O. Kryvyakin<sup>1</sup>, Yuliia V. Antonova-Rafi<sup>1,3</sup>, Liudmyla V. Shuba<sup>2</sup>, Hanna A. Omok<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National University «Zaporizhzhia Polytechnic», Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>3</sup>E. O. Paton Electric Welding Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Abstract

**Introduction.** Over the past several decades, stroke has remained a leading cause of long-term disability, requiring a comprehensive and individualized approach to rehabilitation.

**Aim.** To study the effectiveness of using biofeedback during remote rehabilitation using the «Osnova» simulator for patients with stroke.

**Materials and methods.** The study involved men aged 45-60 years with impaired locomotor functions as a result of cerebral and spinal cord accidents. Given the nature of the disease and the age range, only one group of 10 people participated in the study. At the outpatient and remote stages, at the beginning of the program and every 5 sessions, the Berg balance test and the 'Get Up and Walk' test were performed. During the sessions, the following vital signs were obtained: blood pressure (BP), heart rate (HR), and stress level, as measured by an electronic device (Garmin smartwatch) that assesses heart rate variability (HRV).

**Results.** As part of a four-week rehabilitation program for patients after stroke, the main vital signs were monitored during exercises in a vertical and horizontal position. The data obtained (coefficient of variation) shows that the participants are homogeneous. During the first week, the heart rate ranged from  $77 \pm 1.09$  to  $86 \pm 3.26$  bpm with a tendency to increase, indicating the initial adaptation of the cardiovascular system. In the second week, the heart rate decreased to  $73 \pm 1.68$ - $76 \pm 1.45$  bpm at the beginning, but by the fifth session, it increased again to 84 bpm due to an increase in exercise intensity. The third and fourth weeks showed consistently high heart rate values – up to  $95 \pm 2.00$  bpm, which indicates adaptation and increased endurance. Systolic and diastolic blood pressure decreased from the initial values of  $128 \pm 3.35$ - $137 \pm 2.75$  mmHg and  $86 \pm 3.13$ - $93 \pm 2.17$  mmHg to stable normal values of  $121 \pm 0.98$ - $129 \pm 3.74$  and  $76 \pm 4.29$ - $90 \pm 1.67$  mmHg, confirming the safety of rehabilitation on the «Osnova» simulator.

**Conclusions.** The introduction of the latest technologies, such as biofeedback and tele-rehabilitation, significantly improves the effectiveness of patient recovery. The results of the study showed a significant improvement in the functional state of the cardiovascular system and the body's adaptation to physical activity in different body positions using the «Osnova» device.

**Keywords:** telerehabilitation, ischemic stroke, physical therapy, rehabilitation, digital technologies, «Osnova» device, quality of life

### INTRODUCTION

Stroke is a leading cause of adult disability, often resulting in motor, speech, memory, and emotional impairments. Its rehabilitation is a complex, long-term process requiring a multidisciplinary team of neurologists, physiotherapists, speech therapists, psychologists, and social workers [1, 2, 3]. The OECD reports a steady rise in the cost of caring for chronically ill and disabled patients, partly due to insufficient rehabilitation services that delay

their return to work. Investing in neurorehabilitation helps reduce this burden by restoring patients' ability to work and participate in society, yielding long-term economic benefits. In Ukraine, the demand for rehabilitation has grown sharply because of the war, which has led to numerous cases of traumatic brain injuries, spinal and limb damage, and PTSD, often combined with mental health issues. The high prevalence of cardiovascular diseases and strokes, along with stress and limited prevention, adds further pressure to the healthcare

system [4]. Research shows that neuroplasticity – the brain’s ability to form new neural connections – plays a crucial role in recovery after stroke, and techniques like mirror therapy help restore motor functions [5]. The use of constraint-induced movement therapy (CIMT) has proven effective for faster limb recovery. Moreover, European studies emphasize the benefits of robotic systems and biofeedback, including exoskeletons and simulators, which support movement, reduce therapists’ workload, and enhance training intensity [6, 7].

Remote rehabilitation is becoming increasingly popular thanks to technological developments, enabling patients – especially those in remote areas – to perform exercises at home under specialist supervision via dedicated apps or video communication. Recent studies emphasize the growing role of tele-rehabilitation platforms using artificial intelligence and biofeedback for personalized remote rehabilitation, where programs automatically adapt exercises based on patient progress [8, 9]. The use of virtual reality (VR) Serious Games enhances both motor and cognitive recovery, increasing patient engagement by up to 40% compared to traditional methods [10, 11]. Wearable devices such as fitness trackers and sensor bracelets enable real-time monitoring, helping doctors adjust rehabilitation programs and reducing the risk of recurrent stroke by 25% [12]. Additionally, virtual support groups and online counseling effectively address emotional challenges, lowering depression rates by 30-40% [13, 14]. These innovations demonstrate that technology significantly enhances the efficiency and emotional support of post-stroke rehabilitation. Recent European studies show that a combined approach (a combination of in-person and remote rehabilitation) is the most effective. Classical rehabilitation allows patients to lay the foundation for recovery when working under the supervision of specialists. Remote rehabilitation helps to maintain the results achieved and ensures the continuity of the process [11, 15]. Analyzing the results of the study, we note that the combined approach allows for a 15% faster recovery of motor functions compared to in-person rehabilitation alone.

Despite significant achievements in the field of classical and distance rehabilitation, the problem remains the limited availability of rehabilitation services and the low awareness among patients and their families about the importance of regular exercise [16, 17]. To improve the effectiveness of rehabilitation, it is necessary to provide patients with modern technologies and promote support programs focused on long-term recovery and social integration. Given all of the above, the question arises whether the use of biofeedback during remote rehabilitation of patients with acute cerebrovascular accident using the «Osnova» [15] simulator will have a positive effect.

## AIM

The study aims to investigate the effectiveness of the use of biofeedback during remote rehabilitation using the «Osnova» simulator for patients with an acute cerebrovascular accident.

## MATERIALS AND METHODS

*Participants.* The study involved male patients aged 45-60 years with impaired locomotor functions as a result of cerebral and spinal cord accidents. Given the nature of the disease and the age range, only one group of 10 people participated in the study. Although our study did not include such a large sample, we developed criteria for the inclusion/exclusion of patients in the analyzed group. The inclusion criteria were: patients with impaired locomotor functions as a result of cerebrovascular disease (cerebral, spinal), stable physical and psycho-emotional state of the patient, minimally preserved mobility with aids, ability to self-care, and a willingness to actively participate in physical rehabilitation. The main exclusion criteria were: deterioration of the patient’s physical and psycho-emotional state, the patient’s refusal to participate in the study, and structural damage to the nervous system that cannot be restored. The main endpoints are indicators that reflect a possible improvement in the patient’s functioning (verticalization and movement, balance and coordination, exercise tolerance). Secondary endpoints are indicators that characterize the improvement in the patient’s quality of life.

*Methods and procedure.* The study lasted two months and was divided into two stages – outpatient and remote. At each stage, 20 sessions were conducted at the rate of 5 sessions per week using the «Osnova» device. The outpatient stage involved working with the patient in a medical facility under the supervision of a physical therapist. At this stage, we monitored the patient’s vital signs during exercises to assess physical activity tolerance, strength, and coordination, and learning ability. The remote stage – classes were held at home. At this stage, based on the results of the data obtained, an individual rehabilitation program was developed for each patient under the remote supervision of a physical rehabilitation specialist. If necessary, the patient could use the help of unqualified personnel (relatives, friends, etc.). At the ambulatory and distance stages, at the beginning of the program and every 5 sessions, the Berg Balance Test and the Stand and Walk Test were conducted (Timed Up and Go, TUG). Berg balance test (BBS) is a clinical tool designed to quantify balance and fall risk in patients, especially among the elderly and stroke patients. The Berg test is a reliable tool for assessing balance and helps determine the need for rehabilitation measures to reduce the risk of falls in patients. Approximate duration of the test: 15-20 minutes.

The Timed Up and Go test (TUG) is a clinical tool used to assess the mobility and balance of patients,

including those who have had a stroke. It helps to determine the risk of falls and the effectiveness of rehabilitation measures. For patients after a stroke, the TUG test is an important tool for assessing functional status and planning rehabilitation activities. It helps to identify mobility limitations and determine the need for additional support or for modification of the rehabilitation program. It should be noted that the patient may use assistive devices such as a cane or walker if necessary. However, this should be taken into account when interpreting the test results.

During the sessions, the patient's vital signs were obtained: blood pressure (BP), heart rate (HR), and stress level using electronic devices (Garmin smartwatch). A smartwatch (Garmin) measures heart rate variability (HRV), which reflects the balance between the sympathetic and parasympathetic systems of the autonomic nervous system. We developed a diary of stress levels during the implementation of the rehabilitation program, where we recorded the indicators: before the session: the patient sits quietly for 2-3 minutes, and the device measures the level of stress; during the session: the smartwatch measures automatically (or is recorded in the middle of the session); after the session: a new level is recorded 5-10 minutes after the end of the session.

We determined the level of stress by the following parameters (Level of stress-Value-Interpretation): Low stress levels (0-25) – relaxed state, good heart rate variability, parasympathetic activity dominates; Moderate stress levels (26-50) – easy activation of the body, normal reaction to daily stress; High stress levels (51-75) – result in the body being mobilized, monitor recovery; Very high stress levels (76-100) – in a state of prolonged or excessive stress, the body is overloaded. It is recommended to reduce the load and pay attention to how you feel [18]. Study participants were also asked to indicate the presence of anxiety, poor health, which exercises caused the most stress, whether breaks occurred, etc. During the session, the type of load was recorded in the form of the type of exercise, number of repetitions, additional weighting, starting position, and use of additional support.

*Statistical analysis of data* processing was performed using the SPSS Statistics program.

## RESULTS

Monitoring of blood pressure (BP) and heart rate (HR) is critical during rehabilitation sessions in patients after stroke, as it allows timely detection of hemodynamic changes that may indicate cardiovascular overload or the risk of recurrent cerebrovascular events. Given that this category of patients is prone to disorders of cerebral circulation, monitoring blood pressure and heart rate during physical activity allows

for individualized exercise, maintaining it within a safe range and preventing complications, including orthostatic hypotension, hypertensive crises or tachycardia. Assessment of stress levels using wearable electronic devices (e.g., Garmin smartwatches) based on heart rate variability (HRV) analysis is an additional important tool in post-stroke rehabilitation. It allows for the assessment of the patient's psycho-emotional stress level, which can significantly affect the effectiveness of the recovery process, as increased stress is associated with a decrease in neuroplasticity, lower motivation to participate in classes, and an increased risk of developing depression. Thus, comprehensive monitoring of physiological and psycho-emotional parameters contributes to a safe and individualized approach to the rehabilitation of patients after stroke. We proceeded to analyze the indicators.

The obtained data (coefficient of variation) show that participants are homogeneous in terms of vital activity indicators when performing standing/sitting/lying exercises: HR bpm (V – 8.91%), SBP, mmHg (V – 6.39%), DBP, mmHg (V – 7.34%), stress level (V – 7.02%). (V – 7.34%), stress level (V – 6.02%). According to the indicators of vital activity during sitting/lying exercises: HR, bpm (V – 7.61%), SBP, mmHg (V – 4.58%), DBP, mmHg (V – 7.22%), stress level (V – 5.84%). As part of a four-week rehabilitation program for patients after stroke, the main vital signs were monitored during exercises in an upright position. The dynamics of heart rate (HR), blood pressure (systolic – SBP and diastolic – DBP), as well as stress level, determined using an electronic device (Garmin smartwatch), were assessed. The data made it possible to trace the processes of adaptation of the cardiovascular and autonomic systems against the background of rehabilitation load.

The dynamics of heart rate (HR) in patients undergoing physical rehabilitation after stroke over four weeks. Each data series reflects the average heart rate during five consecutive sessions at each stage of the week.

During the first week, the heart rate ranged from  $77 \pm 1.09$  to  $86 \pm 3.26$  bpm, showing slight fluctuations with a general upward trend in the fifth session. This may indicate an initial adaptive load on the cardiovascular system in the context of the gradual inclusion of patients in physical activity. In the second week, a relative decrease in heart rate was observed in the first sessions ( $73 \pm 1.68$ - $76 \pm 1.45$  bpm), which can be interpreted as a sign of the onset of cardiovascular adaptation to exercise. However, by the fifth session, the heart rate increased again to 84 bpm, likely in response to an increase in exercise intensity or a change in physical condition. The third week is characterized by consistently higher heart rate values, reaching a maximum of  $95 \pm 2.00$  bpm. This may be due to increased exercise or activation of metabolic processes in response to the

duration of rehabilitation. Such dynamics may also indicate an improvement in neuromuscular activity and a gradual recovery of endurance. The fourth week demonstrates high but stabilized heart rate values in the range of  $85 \pm 1.78$ - $95 \pm 2.35$  bpm. This level can be considered a positive sign of the gradual adaptation of the cardiovascular system to regular physical activity, which is an important goal of the rehabilitation process after stroke. Such stabilization confirms the effectiveness of the chosen physical therapy program and gives grounds for its further continuation or gradual modification in order to increase the functional reserves of patients.

Blood pressure had a similar trend: at the beginning of the study, SBP and DBP ranged from  $128 \pm 3.35$ - $137 \pm 2.75$  mm Hg and  $86 \pm 3.13$ - $93 \pm 2.17$  mm Hg, respectively. During the second week, these values decreased to  $121 \pm 0.98$ - $129 \pm 3.74$  mm Hg (SBP) and  $76 \pm 4.29$ - $90 \pm 1.67$  mm Hg (DBP), indicating a decrease in vascular resistance and normalization of hemodynamics. In the third and fourth weeks, blood pressure stabilized at the level of physiological normality, which can be regarded as the result of appropriately selected physical activity using the «Osnova» simulator, which did not provoke hypertensive reactions and helped reduce the risk of recurrent vascular events.

*The dynamics of stress levels in stroke patients during standing exercises over four weeks of rehabilitation.* In the first week, a gradual decrease in stress levels was observed from  $69 \pm 2.37$  to  $58 \pm 2.16$  conventional units. Initial high values of stress levels are probably associated with increased psycho-emotional stress and fear of recurrent stroke, which is typical for the early recovery period. In the second week, the stress level continued to decrease from  $52 \pm 0.93$  to  $41 \pm 1.87$  conventional units, which demonstrates the positive dynamics of the body's adaptation to the vertical body position and physical activity. A decrease of 11 units during the week may indicate the effectiveness of the physical rehabilitation program in reducing psycho-emotional stress. In the third week, a further decrease in stress was recorded from  $43 \pm 0.42$  to  $33 \pm 1.51$  conventional units, with the lowest values in the fourth session ( $31 \pm 4.04$ ). The slight increase to  $33 \pm 1.51$  in the fifth session is probably due to increased physical activity or fatigue at the end of the week. In the fourth week, there was a stable decrease in stress level from  $35 \pm 2.88$  to  $25 \pm 2.67$  units, which indicates the formation of a stable adaptation to physical exercises in the upright position.

In general, the dynamics of stress levels demonstrate a gradual and stable decrease throughout the rehabilitation period, which is a positive sign of psycho-emotional recovery in post-stroke patients. A particularly pronounced decrease in stress levels was observed in the second week, which can be considered a critical stage in overcoming anxiety and fear associated with physical activity.

The dynamics of heart rate (HR) in post-stroke patients during sitting/lying exercises were analyzed. During the first week of rehabilitation, a gradual increase in heart rate from  $74 \pm 2.09$  to  $81 \pm 0.80$  bpm was observed during five sessions. This indicates the initial adaptation of the cardiovascular system to physical activity, which is typical for the early stage of recovery. In the second week, a gradual decrease in heart rate was recorded from  $73 \pm 1.84$  to  $69 \pm 2.20$  bpm, which may be a sign of improvement in the functional state of the cardiovascular system and increased exercise tolerance. Such dynamics are a positive marker of recovery, as it indicates a decrease in the stressful effect of exercise on the body. In the third week, there was a relative stabilization of heart rate with a slight fluctuation from  $70 \pm 0.47$  to  $74 \pm 1.17$  bpm. This may be due to stabilization of adaptation processes or the gradual complication of physical exercises. In the fourth week, there was a slight increase in heart rate to  $78 \pm 1.02$  bpm at the second session, followed by a decrease to  $75 \pm 1.95$  bpm at the end of the week, which indicates a typical training response to restorative exercise. In general, the results obtained demonstrate the characteristic dynamics of recovery in the early rehabilitation period after stroke, where at the initial stage the cardiovascular system is activated, and the subsequent reduction and stabilization of the heart rate indicate the formation of an adaptive response to physical activity.

A similar trend was observed in SBP and DBP. The initial values of SBP were 121-130 mm Hg, and by the fourth week, they stabilized at 119-125 mm Hg. DBP decreased from 84-87 mm Hg in the first week to 75-80 mm Hg at the end of the program. The decrease in blood pressure while maintaining the functional activity of patients indicates an improvement in vascular wall tone and a decrease in peripheral resistance, which is a positive effect of physical rehabilitation.

During the first week, there was a certain fluctuation in the level of stress: from  $65 \pm 2.26$  conventional units at the first lesson to  $69 \pm 1.22$  at the second lesson, after which a gradual decrease in indicators was noted to  $59 \pm 1.76$  at the fifth lesson. Such dynamics indicate the initial psycho-emotional stress at the beginning of rehabilitation, with gradual adaptation of the body to the load even in low-intensity postures. The second week was characterized by a more uniform decrease in stress level: from  $50 \pm 1.54$  to  $42 \pm 1.37$  conventional units. A decrease of 8 units per week on average indicates a stabilization of the emotional state and an increase in exercise tolerance. In the third week, a positive trend was observed with a further decrease in the scores from  $40 \pm 0.66$  to  $29 \pm 2.42$  conventional units. The greatest progress was recorded between the third and fifth sessions, which may be due to a decrease in anxiety and fear of movement. The fourth week of rehabilitation was accompanied by a stable and moderate decrease in stress level from  $28 \pm 1.33$  to

22±0.46 conventional units, which indicates the formation of a stable adaptation to the load and a decrease in psycho-emotional stress during sitting/lying exercises. The overall trend shows a gradual and systematic decrease in stress levels during the rehabilitation period. The transition from values of over 60 units at the beginning to stable 22 units at the end of the fourth week is particularly significant. This indicates the effectiveness of the rehabilitation program in normalizing the psycho-emotional state of patients after stroke, even with minimal physical activity in a low-intensity posture.

In general, the results indicate the effectiveness of using exercises on the «Osnova» device in a sitting or lying position in the early stages of rehabilitation. The reduction in heart rate, blood pressure, and stress levels indicates a decrease in the load on the cardiovascular system and normalization of autonomic regulation. Such changes are important for preventing secondary complications and creating the basis for a gradual transition to more intense forms of physical activity in the subsequent stages of stroke recovery.

## DISCUSSION

This study formulated a hypothesis about the positive impact of using biofeedback during remote rehabilitation using the «Osnova» device for patients who have suffered an acute cerebrovascular accident (stroke). It was assumed that the integration of biofeedback technologies would improve patients' motor, cognitive, and emotional performance, as well as increase their adherence to the rehabilitation process. This study also examined the possibility that rehabilitation of patients after an acute cerebrovascular accident (ACVA) involving outpatient and remote stages, using the Berg Balance Test (BBS) and the Stand and Walk Test (TUG), would improve locomotor function, reduce the risk of falls, and improve quality of life. The study assumed that monitoring of vital signs, including blood pressure (BP), heart rate (HR), and stress levels, combined with an individualized approach to physical rehabilitation of post-stroke patients, would ensure safety and increase the effectiveness of restoring locomotor and psycho-emotional functions.

The results demonstrate strong alignment with modern scientific data on the effectiveness of biofeedback technologies in stroke rehabilitation. In particular, published European studies indicate an increase in the effectiveness of motor function recovery by 20-30% when using similar remote therapy techniques, which correlates with the results obtained in this study [8, 9, 19]. The data of our study confirm the increase in adherence to exercise using the «Osnova» exercise machine with biofeedback [15]. In addition, the results are consistent with current findings on the preventive effect of remote monitoring of physical activity: patients demonstrated

a consistently higher level of physical activity, which, according to the literature, is associated with a 25% reduction in the risk of recurrent strokes. The results of the study demonstrate a positive trend in improving motor activity and balance, which is consistent with the findings of a number of domestic and foreign studies [13, 14], which emphasize the importance of regular physical activity under the supervision of specialists. The use of BBS and TUG tests allowed us to objectively assess the functional status of patients and the effectiveness of rehabilitation measures. In particular, monitoring of blood pressure and heart rate meets current recommendations for safe and effective rehabilitation [10, 14, 18].

Controlling the psycho-emotional state through heart rate variability (HRV) is a modern approach in post-stroke rehabilitation, as it allows real-time adjustment of exercise intensity and continuous monitoring of patients' psychophysiological state using wearable devices. The observed reduction in stress levels confirms that managing psycho-emotional tension enhances neuroplasticity and motivation, aligning with contemporary rehabilitation practices [12, 18].

Previous research has shown predictors of cognitive decline during the first year after ischemic non-lacunar stroke in patients with atrial fibrillation, highlighting the importance of timely cognitive assessment to maintain independence and prevent complications. These findings were incorporated into our remote physical therapy program using biofeedback and the «Osnova» simulator, which targets both motor recovery and the prevention of post-stroke cognitive deterioration. The analysis of the study results confirms the effectiveness of biofeedback as an important tool for post-stroke rehabilitation. The use of the «Osnova» device significantly improved patients' functional performance and emotional state by allowing real-time visualization of progress. The homogeneity of vital indicators validates the results and supports the practical application of this method. The proposed rehabilitation model can be widely implemented, especially within tele-rehabilitation systems, ensuring treatment continuity and reducing complications. Combined use of BBS and TUG tests with digital monitoring allows for timely adjustment of exercise intensity and focus. This approach increases patient motivation and enhances functional recovery. Regular monitoring of physiological and stress indicators optimizes rehabilitation safety and outcomes. Further research should be directed at studying the long-term effectiveness of remote rehabilitation programs using biofeedback, as well as at optimizing software with the integration of artificial intelligence algorithms.

## CONCLUSIONS

Stroke is a leading cause of long-term disability, and effective recovery requires an early, personalized,

multidisciplinary approach supported by modern technologies that enhance neuroplasticity, such as mirror therapy, intensive repetitive training, robotic systems, and biofeedback. Tele-rehabilitation platforms, wearable devices, virtual reality, and gaming applications ensure continuity of rehabilitation at home while significantly boosting patient motivation and treatment effectiveness.

In this regard, it is advisable to further investigate the effectiveness of biofeedback in remote rehabilitation using specialized simulators such as «Osнова» to optimize the recovery process after acute cerebrovascular disorders. The four-week study revealed a significant improvement in the functional state of the cardiovascular system in patients after stroke. Regardless of the position of the body during exercise – standing, sitting or lying down – a decrease in heart rate (HR) was observed against the background of increased tolerance to physical activity. Such dynamics indicate a gradual adaptation of the body to the imposed load, as well as the activation of mechanisms of regulation of the cardiovascular system. Indicators of systolic and diastolic blood pressure demonstrated moderate stabilization, which is clinically significant in the context of prevention of hypertensive crises and secondary lesions. In particular, a more pronounced reduction in SBP and DBP occurred when performing exercises in the sitting/lying position, which confirms the feasibility of using less intense forms of physical activity in rehabilitation. This ensures the safety of the training effect without risk to hemodynamics.

It is worth noting a significant reduction in stress levels through non-invasive monitoring using wearable devices (Garmin smartwatches). The gradual decrease in stress levels from the initial 65-70 conventional units to 22-25 indicates a decrease in psycho-emotional stress, which is likely due to the regularity of sessions, the inclusion of breathing exercises, the structured regime, and social support in the group rehabilitation format.

The study confirms that continuous monitoring of heart rate, blood pressure, and stress levels should be included in post-stroke rehabilitation to track adaptation, prevent overload, and adjust exercise intensity, ensuring greater safety and personalized recovery.

**Prospects for further research.** Further research should focus on studying the long-term effectiveness of remote rehabilitation programs using biological feedback, as well as on optimizing software with the integration of artificial intelligence algorithms. Research into combined rehabilitation models integrating face-to-face and remote stages, taking into account the individual clinical characteristics of patients, appears to be particularly promising. Further research should also focus on expanding the sample and including patients of different

ages and degrees of impairment, which will allow for the refinement of rehabilitation effectiveness criteria. It is also important to investigate the impact of psycho-emotional state on long-term outcomes of functional recovery and quality of life. The implementation of automated data processing systems from wearable devices should also be considered to improve the personalization of rehabilitation measures and increase the effectiveness of clinical decisions.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

The publication of data obtained in the course of biomedical research was carried out in accordance with the principles of bioethics and legislative norms and requirements for conducting biomedical research, namely: the Helsinki Declaration (2000), the Constitution (1996) and the Civil Code of Ukraine (2006), the Fundamentals of Ukrainian Legislation on Health Care (1992), the Law of Ukraine ‘On Information’ (1992) (with amendments and additions as of 01.12.2021).

Before the start of the study, all participants received comprehensive information about the purpose, methods, possible risks and benefits of participation. Participation in the study was based on the principle of informed consent, and all respondents signed a consent form before data collection. Participants had the right to withdraw from participation at any time without explanation. In accordance with confidentiality regulations, all data were collected anonymously and processed in compliance with applicable personal data protection legislation, including the General Data Protection Regulation (GDPR), to ensure the protection of personal information. All information was used exclusively within the scope of this study and was summarized for further analysis of the results.

In this work, artificial intelligence was not used to generate text, analyze data or create images. All content was prepared by the authors, who are fully responsible for its accuracy.

## FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest. This article didn't receive financial support from the state, public or commercial organizations.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Kryvyakin O. O.<sup>A, B, C, D, E, F</sup>

Antonova-Rafi Yu. V.<sup>A, E, F</sup>

Shuba L. V.<sup>B, C, D</sup>

Omok H. A.<sup>C, D</sup>

## REFERENCES

- Mishchenko, T. S., Bokatuieva, V. V., & Mishchenko, V. M. (2020). Features of cognitive disorders in patients with cardioembolic stroke. *Ukrains'kyi visnyk psykhonevrolohii. The Scientific and Practical Journal of Medicine*, 2(103), 16-21. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is2-2020-3>
- Vynychuk, S., & Fartushna, O. (2022). Epidemiology of transient ischemic attacks in the structure of acute cerebrovascular disorders in Ukraine and in other countries. *International neurological journal*, 5(91), 105-111. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.91.2017.110863>
- Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W. ... Tsao, C. W. (2021). American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 143(8), 254-743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
- Moldavska, Kh & Oprya, Ye & Yermuraki, P. (2025). Neurorehabilitation in the face of modern challenges: global practices and development prospects in Ukraine. *The Odessa Medical Journal*. 63-68. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-12>
- Gordiy, V. A. (2023). Application of mirror therapy in rehabilitation practice. *Nursing*, 4, 50-52. Retrieved from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/nursing/article/view/13777>
- Chen, Z. J., He, Ch., Xu, J., Zheng, Ch. J., Wu, J., Xia, N., ... Huang, X. L. (2023). Exoskeleton-Assisted Anthropomorphic Movement Training for the Upper Limb After Stroke. *The EAMT Randomized Trial. Stroke*, 54(6), 1464-1473. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041480>
- Ruban, L. A., & Misiura V. B. (2021). Physical therapy of post-stroke patients in the residual period. *Scientific Journal of the Dragomanov Ukrainian State University*, 3(133), 112-116. [https://doi.org/10.31392/NPU-nc.series15.2021.3\(133\).22](https://doi.org/10.31392/NPU-nc.series15.2021.3(133).22)
- Bird, M. L., Peel, F., Schmidt, M., Fini, N. A., Ramage, E., Sakakibara, B. M. ... English C. (2022). Mobility-Focused Physical Outcome Measures Over Telecommunication Technology (Zoom): Intra and Interrater Reliability Trial. *JMIR Rehabil Assist Technol*, 9(3). <https://doi.org/10.2196/38101>
- Yao, K., Wong, K. K., Yu, X., Volpi, J., & Wong, S. T. (2021). An intelligent augmented lifelike avatar app for virtual physical examination of suspected strokes. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 1727-1730. <https://doi.org/10.1109/EMBC46164.2021.9629720>
- Khan, A., Imam, Y.Z., Muneer, M., Jerdi, Al.S., & Gill, S. K. (2024). Virtual reality in stroke recovery: a meta-review of systematic reviews. *Bioelectron Med*, 10 (1), 23. <https://doi.org/10.1186/s42234-024-00150-9>
- Mekbib, D.B., Han, J., Zhang, L., Fang, S., Jiang, H., Zhu, J., ... Xu, D. (2020). Virtual reality therapy for upper limb rehabilitation in patients with stroke: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Brain Inj*. 34(4), 456-465. <https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1725126>
- Bonura, A., Motolese, F., Capone, F., Iaccarino, G., Alessiani, M., Ferrante, M. ... Pilato, F. (2022). Smartphone App in Stroke Management: A Narrative Updated Review. *Journal of Stroke*, 24(3), 323-334. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.01410>
- Buckingham, S. A., Sein, K., Anil, K., Demain, S., Gunn, H., Jones, R. B. ... Freeman J. (2022). Telerehabilitation for physical disabilities and movement impairment: A service evaluation in South West England. *J Eval Clin Pract*, 28(6), 1084-1095. <https://doi.org/10.1111/jep.13689>
- Edwards, D., Kumar, S., Brinkman, L., Ferreira, I. C., Esquenazi, A., Nguyen, T., ... Cramer, S. C. (2023). Telerehabilitation Initiated Early in Post Stroke Recovery: A Feasibility Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 37(2-3), 131-141. <https://doi.org/10.1177/154596832311159>
- Kryvyakin, O. (2022). Patent of Ukraine 151168. Kyiv State Patent Office of Ukraine.
- Ando, H., Ashcroft-Kelso, H., Halhead, R., Chakrabarti, B., Young, C. A., Cousins, R., ... Angus, R. M. (2021). Experience of telehealth in people with motor neurone disease using noninvasive ventilation. *Disabil Rehabil Assist Technol*, 16(5), 490-496. <https://doi.org/10.1080/17483107.2019.1659864>
- Hu, J., Zou, J., Wan, Y., Yao, Q., Dong P., Li, G. ... Huang, G. (2022). Rehabilitation of motor function after stroke: A bibliometric analysis of global research from 2004 to 2022. *Front Aging Neurosci*, 14:1024163. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1024163>
- Vos, G., Trinh, K., Sarnyai, Z., & Rahimi, A. M. (2023). Generalizable machine learning for stress monitoring from wearable devices: A systematic literature review. *Int J Med Inform*, 173. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2023.105026>
- Cinnea, A. M., Bonni, S., D'Acunto, A., Maiella, M., Ferraresi, M., Casula, E. P., ... Koch G. (2023). Cortico-cortical stimulation and robot-assisted therapy (CCS and RAT) for upper limb recovery after stroke: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 24(1), 823. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07849-1>

## Резюме

### АКТУАЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ У ДИСТАНЦІЙНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

Олександр О. Кривякін<sup>1</sup>, Юлія В. Антонова-Рафі<sup>1,3</sup>, Людмила В. Шуба<sup>2</sup>, Ганна А. Омок<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний університет «Запорізька політехніка», м. Запоріжжя, Україна

<sup>3</sup>Інститут електрозварювання імені Є. О. Патона Національної академії наук України, м. Київ, Україна

**Вступ.** За останні десятиліття інсульт залишається провідною причиною тривалої інвалідності, що вимагає комплексного і індивідуалізованого підходу до реабілітації.

**Мета.** Дослідити ефективність використання біологічного зворотного зв'язку під час дистанційної реабілітації при використанні тренажеру «Основа» пацієнтів, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу.

**Матеріали та методи.** В дослідженні брали участь пацієнти чоловічої статі, віком 45-60 років з порушеними локомоторними функціями внаслідок перенесеного ГПМК головного та спинного мозку. Враховуючи особливості захворювання та віковий діапазон, у дослідженні брала участь лише одна група у складі 10 осіб. На амбулаторному та дистанційному етапі, на початку запровадження програми та кожних 5 занять проводилися тест на рівновагу Берге та тест «Встань та йди». Під час проведення занять отримувалися показники життєдіяльності пацієнта: артеріальний тиск (АТ); частота серцевих скорочень (ЧСС); а також рівень стресу, оцінюваний за допомогою електронних пристроїв (смартвоч Garmin) через вимірювання варіабельності серцевого ритму (HRV).

**Результати.** У межах чотиритижневої програми реабілітації пацієнтів після інсульту проводився моніторинг основних показників життєдіяльності під час виконання вправ у вертикальному та горизонтальному положенні. Отримані дані (коефіцієнт варіації) показують, що учасники є однорідними. Протягом першого тижня ЧСС коливалася від  $77 \pm 1,09$  до  $86 \pm 3,26$  уд/хв з тенденцією до підвищення, що свідчить про початкову адаптацію серцево-судинної системи. На другому тижні ЧСС знизилася до  $73 \pm 1,68$ - $76 \pm 1,45$  уд/хв на початку, але до п'ятого заняття знову зросла до 84 уд/хв через збільшення інтенсивності вправ. Третій і четвертий тижні показали стабільно високі значення ЧСС – до  $95 \pm 2,00$  уд/хв, що свідчить про адаптацію та підвищення витривалості. Систолічний та діастолічний тиск знизилися з початкових  $128 \pm 3,35$ - $137 \pm 2,75$  мм рт.ст. та  $86 \pm 3,13$ - $93 \pm 2,17$  мм рт.ст. до стабільних нормальних показників  $121 \pm 0,98$ - $129 \pm 3,74$  та  $76 \pm 4,29$ - $90 \pm 1,67$  мм рт.ст., підтверджуючи безпечність реабілітації на тренажері «Основа». Загальна тенденція демонструє поступове і систематичне зниження рівня стресу протягом реабілітаційного періоду.

**Висновки.** Результати дослідження показали достовірне покращення функціонального стану серцево-судинної системи та адаптацію організму до фізичних навантажень у різних положеннях тіла при використанні тренажеру «Основа».

**Ключові слова:** дистанційна реабілітація, ішемічний інсульт, фізична терапія, реабілітація, цифрові технології, тренажер «Основа», якість життя

Received: 31.10.2025

Accepted: 20.01.2026

UDC 616.23/.24-002.2-007.63:616.34-008.87(048.8)  
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2026.19>

# THE POTENTIAL OF GUT MICROBIOME PROFILING FOR PERSONALIZED MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A REVIEW

Anastasiia Ya. Gorova<sup>1</sup>, Yuliia V. Verkhovodova<sup>2</sup>, Valeria V. Brek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

## Abstract

**Introduction.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains a major global health challenge due to the unmet need for early prediction of the disease course and therapy results. Exploring the potential of gut microbiome profiling to develop targeted interventions for COPD could help take a significant step toward implementing precision medicine into clinical practice.

**Aim.** To analyze recent data regarding gut microbiome profiling for the personalized management of COPD patients based on an assessment of articles from the MEDLINE database.

**Materials and methods.** The MEDLINE database via PubMed was searched for articles published in 2015-2025 using a combination of predefined keywords. The search resulted in 173 articles, which were initially screened and assessed based on the titles and content of the abstracts. After evaluating relevance, for detailed assessment, we selected 85 articles. Finally, 50 articles were included in the review.

**Results.** The gut microbiome profiles of various cohorts of COPD patients differed significantly. Several studies report reduced microbial diversity in COPD. Patients with stable COPD had higher levels of Firmicutes and lower levels of Bacteroidetes compared to healthy individuals. COPD exacerbations were accompanied by increased intestinal and pulmonary epithelium permeability, which promoted lung colonization by Enterobacteriaceae. A decreased abundance of the Bacteroidetes genus *Prevotella* was associated with a significantly greater risk of recent severe exacerbation and severe or very severe airflow limitation. COPD patients with predominant emphysema showed increased intestinal endothelial permeability, indicated by higher blood zonulin levels, and reduced commensal bacteria such as *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, and *Bacteroides* subspecies. Corticosteroids and antibiotics significantly impact the gut microbial dysbiosis. Supplementation with dietary fibers and gut microbiome-targeted interventions showed some benefits in improving symptoms and slowing the progression of COPD. However, these preliminary findings have not yet been widely used due to the lack of clinical trials.

**Conclusions.** The gut microbiome is a promising tool for stratifying COPD patients. Future research should clarify the mechanisms and therapeutic effectiveness of restoring the gut microbiome in COPD.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, gastrointestinal microbiome, gut microbiome, gut microbiota, precision medicine, personalized medicine.

## INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common chronic diseases, especially among people over 60 years old, which is characterized by significant heterogeneity of comorbid conditions and the difficulty of predicting the course [1]. According to the World Health Organization, COPD is the third leading cause of death worldwide. Moreover, two-thirds

of COPD patients die from non-pulmonary causes, mainly cardiovascular diseases (myocardial infarction, congestive heart failure, stroke) and lung cancer [2]. Aging, reduced physical activity, poor nutrition, smoking, and hypoxia are factors that contribute to the maintenance of oxidative stress, systemic inflammation, and endothelial dysfunction, pathogenetic prerequisites for the coexistence of multimorbidity in COPD. Microbiome changes may play a role in the course of COPD and its comorbidities [3].

Disturbances in the balance between «protective» and «harmful» species of microbial community are associated with the maintenance of systemic inflammation in COPD [4]. The gut microbiome profiling has gained significant attention due to the evolution of sequencing technologies. Investigating the potential of gut microbiome profiling for developing targeted interventions could help reduce systemic inflammation, prevent exacerbations, and improve lung function in patients with COPD. This approach represents a promising avenue for implementing precision medicine in COPD care [5].

### AIM

The review aimed to analyze recent data regarding gut microbiome profiling for the personalized management of COPD patients based on an assessment of articles from the MEDLINE database.

### MATERIALS AND METHODS

The MEDLINE database via PubMed was searched for articles published in 2015-2025, using the combination of the keywords «(chronic obstructive pulmonary disease OR COPD) AND (Gut Microbiota OR Gut Microbiome OR Gastrointestinal Microbiota OR Gastrointestinal Microbiome OR Intestinal Microbiome OR Intestinal Microbiota)». The search resulted in 173 articles (on March 12, 2025), which were initially screened and assessed based on the titles and content of the abstracts. Of these, 65 were excluded because they did not directly address COPD, and 23 because they did not focus on the gut microbiome in COPD. For detailed assessment, selected 85 articles. Ultimately, the 50 most relevant English-language publications were included in the review.

### RESULTS AND DISCUSSION

#### *The human microbiome and COPD*

The human microbiome includes a set of microbiota, i.e., microbial communities inhabiting a specific anatomical niche – the gut, oral cavity, respiratory tract, lungs, skin, and vagina, as well as the result of their vital activity – structural elements, metabolites, signaling molecules, and the environmental conditions [6]. Early-life gut microbial colonization is essential in immunomodulatory and metabolic processes [7].

During the first years of life, a child's microbiota composition is dynamic and changes under the influence of various factors [8]. Gradually, the composition of the microbiota stabilizes into a permanent structure with the formation of microbial communities characteristic of a particular person, which are considered healthy microbiota for them. This acquired microbiota is specific and stable for the human throughout adulthood. Therefore, there is no universal healthy microbiota [9].

The gut microbiota is the second-largest genome and the ninth-largest system in the human body, playing a crucial role in maintaining health [10]. With age, there is a decrease in species diversity and evenness in the gut microbiome, and the slower this decrease occurs, the longer a person's lifespan. An increased risk of COPD is accompanied by a decrease in potentially beneficial bacteria and an increase in potentially harmful or pro-inflammatory bacteria [11]. In addition, aging is linked to intestinal barrier dysfunction and hyperpermeability, which indicates a «leaky gut» and contributes to systemic inflammation. This condition is associated with various age-related diseases, including COPD [12].

Thus, a healthy microbiome composition in early life is a protective factor in maintaining immune and metabolic homeostasis. The gut microbiome is not only an indicator of the aging process, but its understanding has the potential to prevent chronic diseases, including COPD [8, 11].

#### *The gut–lung axis*

The gut-lung axis is a bidirectional regulatory pathway between the gut and the lungs, which plays an essential role in regulating immune reactions and maintaining pulmonary health [13]. The gut microbiome is the most abundant in the human body. In a healthy person, it contains mainly Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteriota, and Verrucomicrobiota microbial phyla. Firmicutes and Bacteroidetes comprise the vast majority, 90% of the gut microbiome [14]. Firmicutes play an important role in metabolic processes, whereas Bacteroidetes are involved in immunomodulation [15]. Moreover, the ratio between these two phyla is considered a marker of normal intestinal homeostasis, and changes in this ratio are associated with dysbiosis and may contribute to the formation and progression of various pathological conditions, including COPD [16].

The gut microbiota promotes the fermentation of indigestible dietary fibers to short-chain fatty acids (SCFAs) such as acetate, propionate, and butyrate, which have protective anti-inflammatory properties, including in the lungs [15, 17]. Unlike healthy individuals, the gut microbiome of COPD patients showed a decrease in Bacteroidetes, an increase in Firmicutes, and a reduction in SCFAs, with the changes becoming more pronounced in cases of severe disease [18, 19]. Fecal transplantation from patients with COPD into mice results in increased lung inflammation, airway remodeling, decreased lung function, and emphysematous changes within a month [19]. A study involving smoking-exposed emphysema mice showed that a high-fiber diet reduced the Firmicutes/Bacteroidetes ratio and enhanced SCFAs metabolism, which reduced airway and systemic inflammation and attenuated emphysema-related pathological changes [20].

Alterations in the gut microbiome, not just the upper and lower respiratory tract microbiome, in COPD underscore the systemic nature of the disease, and their occurrence initiates a vicious cycle of COPD progression [5, 13]. Understanding the bidirectional link between gut dysbiosis and COPD opens its potential as a therapeutic target for treating COPD.

#### ***The impact of smoking on the gut microbiome***

Research indicates that smokers possess a different composition of gut microbiota compared to nonsmokers [21]. No significant differences in alpha diversity (the species richness, evenness, or diversity within a sample) were observed. Still, notable differences in beta diversity (the dissimilarity in community composition among samples) were found based on smoking status [22, 23]. Compared to never-smokers, current smokers demonstrated a higher relative abundance of the phylum Bacteroidetes while showing a lower relative abundance of the phyla Firmicutes and Proteobacteria. Furthermore, smokers had a reduced Firmicutes/Bacteroidetes ratio [23]. Among never-smokers, the relative abundance of the Firmicutes genus *Lachnospira* was found to be lower, whereas the relative abundance of the Bacteroidetes genus *Prevotella* and the Firmicutes family Veillonellaceae was higher in smokers [22]. Notably, there were no significant differences in gut microbiota composition between never-smokers and former smokers. This suggests that if smokers quit for an extended period, their gut microbiota composition is likely to return to its state before smoking [23].

#### ***Alterations in the gut microbiome in stable COPD and across different stages of the disease***

Most studies suggested a tendency towards reduced microbial diversity during stable COPD. The composition of the gut microbiome showed no variations between current smokers and non-smokers suffering from COPD, indicating that this is a phenotype related to the disease itself rather than one driven by the effects of cigarette smoke on the gut microbiome [18]. Several studies report that patients with COPD have higher levels of Firmicutes and lower levels of Bacteroidetes compared to healthy individuals, with the changes becoming more pronounced as COPD progresses and lung function declines [16, 24]. An elevated Firmicutes/Bacteroidetes ratio is linked to sustaining inflammation [16].

Research showed that patients with COPD have a lower abundance of multiple members of the Firmicutes family Lachnospiraceae and the Bacteroidetes genus *Prevotella* and a higher abundance of the Firmicutes genus *Streptococcus* (*Streptococcus* species, including *S. parasanguinis\_B* and *S. salivarius*) and the Proteobacteria genus *Enterobacter* in the gut microbiota. Furthermore, these microbial imbalances are associated

with decreased lung function and may contribute to the progression of COPD [13, 16, 18, 25, 26]. In the early stages of COPD (stages I-II), a higher abundance of the Bacteroides family Prevotellaceae was found compared to healthy individuals. This is likely a protective mechanism, as Prevotellaceae may possess anti-inflammatory properties [19, 26]. With age, there is a depletion of the Actinobacteria genus *Bifidobacterium* and the Firmicutes genus *Lactobacillus*, a common finding in COPD [25].

Another study reveals the gut microbiota of COPD patients and healthy individuals showed a similar dominant population at the phylum level. Although at the genus level, compared to healthy people, the abundance of gut microbiota in patients with stable COPD stage III was changed: the Bacteroidetes genera *Bacteroides* and *Prevotella*, as well as the Firmicutes genera *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Lachnospira*, and *Coprococcus* were lower, while the Bacteroidetes genus Parabacteroides was higher. Furthermore, the relative abundance of *Lachnospira* and *Coprococcus* was negatively correlated to the smoking index and positively correlated with the forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) and the ratio of the FEV<sub>1</sub> to the forced vital capacity of the lungs (FEV<sub>1</sub>/FVC). In contrast, the relative abundance of Parabacteroides was positively related to the smoking index and negatively related to the FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC [27].

Studies using Mendelian randomization have identified causal relationships between gut microbiome composition and COPD. The Firmicutes genera *Holdemanella* and *Marvinbryantia* are associated with an increased COPD risk. In contrast, the Actinobacteria genus *Collinsella*, the Bacteroidetes genus *Barnesiella*, the Firmicutes genera *Clostridium innocuum* group, Lachnospiraceae UCG004, Lachnospiraceae UCG010, Lachnospiraceae NK4A136 group and family Family XIII were protective factors for COPD [28, 29]. The abundance of the genera *Streptococcus* and *Marvinbryantia* increases under the influence of nicotine [18, 28].

Additionally, COPD has been associated with increased levels of zonulin in the blood, a marker of a «leaky gut». Higher levels of zonulin were found in patients with moderate and severe COPD than those with mild COPD [25, 30]. COPD patients have lower concentrations of SCFAs in the gut microbiome compared to healthy individuals. Moreover, the severity of COPD correlates with reduced levels of SCFAs. The SCFAs possess anti-inflammatory properties, help maintain the intestinal epithelial barrier, balance the gut microbiota, and regulate immunity and inflammation [25]. Among the gut microbiome members known for their role in SCFAs production – particularly butyrate and acetate, which help counteract inflammation through immune regulation – are several genera from the Lachnospiraceae family. These include

Lachnospiraceae UCG004, Lachnospiraceae UCG010, and Lachnospiraceae NK4A136. Representatives of Lachnospiraceae are considered potential prognostic biomarkers for COPD [28].

#### ***The gut microbiome in acute exacerbations of COPD***

Exacerbations play a critical role in COPD because they are linked to increased mortality, further deterioration of lung function, and a decrease in quality of life. In addition, exacerbations are heterogeneous and may be accompanied by various inflammatory profiles and etiological factors. Dysbiosis is associated with acute exacerbations of COPD (AECOPD), and disease progression may be an indicator of higher mortality risk [5]. The alpha and beta diversities (compared to stable COPD and healthy individuals) of the gut microbiota were lower in AECOPD patients. The relative abundances of Firmicutes and Actinobacteria were decreased, while those of Bacteroidetes and Proteobacteria were increased in AECOPD compared to stable COPD and healthy individuals. The Firmicutes genus *Lachnoclostridium* and the Bacteroidetes genus *Parabacteroides* were predominantly higher in AECOPD [31].

Low serum vitamin D levels, which predispose to AECOPD, may lead to reduced gut microbiota diversity and a high abundance of the Bacteroidetes genera *Bacteroides* and *Prevotella*, as well as the Firmicutes order Clostridiales [32].

Inflammation and immune dysregulation during AECOPD are associated with increased abundance of the Proteobacteria family Enterobacteriaceae. In addition, AECOPD are accompanied by increased intestinal and pulmonary epithelium permeability, which promotes lung colonization by Enterobacteriaceae [25, 33]. A decreased abundance of the Bacteroidetes genus *Prevotella* was associated with a significantly greater risk of recent severe AECOPD and severe or very severe airflow limitation [5, 34].

AECOPD patients exhibit lower concentrations of SCFAs, leading to an increased pro-inflammatory response. This may be due to a reduction in the abundance of SCFA-producing species, which could potentially help predict AECOPD [35].

Thus, the gut microbiome significantly influences immune regulation and systemic inflammation in AECOPD.

#### ***Prognostically significant endotypic and phenotypic features in COPD and their relationship with the gut microbiome***

COPD patients with predominant emphysema showed increased intestinal endothelial permeability, indicated by higher blood zonulin levels and reduced commensal bacteria such as *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, and *Bacteroides* spp. Additionally, there was an increase in pathogens like Proteobacteria and fungi such as *Saccharomyces* spp.,

suggesting severe gut dysbiosis [36]. COPD patients with sarcopenia demonstrated elevated levels of blood zonulin and a gut dysbiosis-induced decreased production of SCFAs. In the gut microbiota of these patients, there is an increased abundance of phylum Proteobacteria and pathogenic genera *Escherichia* and *Shigella*. Conversely, there is a decreased abundance of phylum Firmicutes and genus *Faecalibacterium*, *Prevotella* 9, *Blautia* [37, 38]. A higher Charlson comorbidity index and increased gastrointestinal symptom scores are linked to a greater risk of gut dysbiosis in stable COPD patients. Additionally, a body mass index greater than 23.25 kg/m<sup>2</sup> and a serum albumin level above 32.5 g/L may serve as protective factors, as they reduce the risk of gut dysbiosis in these patients [39].

High blood eosinophil levels are known to be linked with an increased risk of AECOPD, mortality, decreased FEV<sub>1</sub>, and response to corticosteroids. A lower abundance of *Bacteroides* spp. in stable COPD patients was associated with elevated blood eosinophils [40]. Neutrophilic inflammation was linked to the dominance of Proteobacteria, which correlated the activation of pro-inflammatory signaling pathways [41].

There is evidence that SCFAs suppress eosinophilic inflammation and enhance neutrophilic inflammation. The study supports these data about eosinophil-dominant inflammation and reports that lower SCFAs levels and higher mucus plug scores accompanied it. Furthermore, it was found that a lower relative abundance of the Fusobacteriota genus *Fusobacterium* was related to more significant mucus plugging in the airways on chest computed tomography in COPD patients with predominant eosinophilic inflammation [42].

#### ***The relationship between comorbidities in COPD and the gut microbiome***

Gut dysbiosis in COPD patients is associated with increased systemic inflammation, which contributes to the development of cardiovascular diseases, cancer, and other comorbidities. Direct studies of the impact of the gut microbiome on COPD comorbidities are currently lacking. However, some studies emphasize the role of gut dysbiosis in forming pathogenetic links of comorbidities – systemic inflammation, metabolic disorders, oxidative stress, endothelial dysfunction, etc., and their progression.

The trimethylamine-N-oxide (TMAO) metabolite, which depends on gut microbiota and is influenced by dietary L-carnitine and phosphatidylcholine intake, has been identified as a biomarker that can predict increased cardiovascular risk. Independent association of TMAO with long-term all-cause mortality was found in patients with congestive heart failure, chronic kidney disease, and community-acquired pneumonia. The study in AECOPD patients also reported that increased circulating TMAO levels were linked with long-term all-cause mortality, regardless of the type of exacerbation [43].

The gut microbiota metabolite phenylacetylglutamine was found to be a promising biomarker for COPD. It may aid in identifying individuals at high risk for COPD and provide valuable insights for early prevention and treatment strategies. Previous research has also indicated that phenylacetylglutamine serves as a prognostic marker for heart failure risk and could potentially be a biomarker for lung cancer, suppressing the growth of lung tumors. Furthermore, elevated levels of phenylacetylglutamine may be linked to acute lung injury [44].

#### ***The impact of COPD therapy on the gut microbiome***

Corticosteroids (both inhaled and systemic) and antibiotics significantly impact microbial dysbiosis, including the gut microbiome. Although most studies have focused on their effects on the lung microbiome, there is evidence of a decrease in microbial diversity and enrichment of Proteobacteria with long-term corticosteroid therapy [5, 15]. Adding probiotics with *Bifidobacterium Lactobacillus* triple live bacteria to COPD treatment using budesonide and ipratropium bromide has been shown to reduce inflammation, inhibit airway remodeling, regulate gut microbiota, and promote lung function recovery [45]. Long-term treatment with macrolides reduced the abundance of the gut microbiota by reducing the number of pathogenic bacteria in COPD patients but did not affect microbial diversity [5, 46]. There is some evidence that azithromycin may reduce the emphysematous changes caused by smoke exposure [47].

#### ***Changes in the gut microbiome induced by diet and pulmonary rehabilitation in patients with COPD***

Long-term fiber intake reduces the risk of COPD by 30%. The production of SCFAs provides this beneficial effect through the fermentation of dietary fiber. This is facilitated by an increased abundance of SCFA-producing bacteria, consequently reducing the Firmicutes/Bacteroides ratio. Increased dietary fiber intake enhances intestinal barrier function, has anti-inflammatory and immunomodulatory potential, and reduces the progression of COPD and emphysema [25, 29, 48].

A Western diet (high intake of red and processed meat, fried food, refined grains, saturated fats, baked goods, sweets, and low consumption of fruits and vegetables) is associated with an increased risk of developing and progressing COPD. Furthermore, each increase of 50 grams per week in processed red meat intake is linked to an 8% rise in COPD risk. This diet is rich in choline, which, influenced by gut microbiota, leads to elevated levels of circulating TMAO. High levels of TMAO are associated with an increased risk of all-cause mortality [25]. On the other hand, the Mediterranean diet (high consumption of vegetables, fruits, and whole grains) helps maintain lung function [25, 32].

Higher intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids is associated with reduced incidence of COPD

and contributes to maintaining intestinal immunity and gut microbiota homeostasis [25]. A diet with adequate vitamin D levels is beneficial for patients with COPD. Vitamin D helps regulate intestinal balance by preventing pathogen invasion, reducing inflammation, and maintaining barrier function [25, 32]. Pulmonary rehabilitation helped reduce intestinal permeability (increased zonulin levels) caused by intestinal dysbiosis [36].

#### ***Gut microbiome-targeted interventions in COPD***

Probiotics may potentially improve symptoms and slow the progression of COPD. However, most studies to date have been conducted in cigarette smoking-induced COPD mouse models. Therefore, these preliminary findings must be validated in large-scale randomized trials before probiotics can be widely used in COPD treatment. Supplementation with *Bifidobacterium longum subsp. longum* attenuated cigarette smoke-induced inflammation and also restored cigarette smoke-induced butyrate depletion [49]. *Lactobacillus rhamnosus* supplementation for 3 months significantly delayed the next moderate-to-severe exacerbation in moderate-to-very severe stable COPD patients. However, the delay in subsequent exacerbation was limited by the duration of probiotic use, so further long-term studies are needed [50]. *Parabacteroides goldsteinii* supplementation also attenuated cigarette smoke-induced inflammation, significantly restoring the smoke-induced body weight loss and improving lung function [48]. Prebiotics are dietary fibers in the form of nutritional supplements that positively influence the gut microbiome's composition. Synbiotics is a combination of probiotics and prebiotics.

Fecal microbiota transplantation (FMT) is a promising therapeutic strategy to regulate COPD symptoms by modulating the gut microbiota. Given the limited research, more animal experiments and clinical trials are needed to investigate its therapeutic effect. Current evidence suggests that FMT from healthy mice to cigarette smoking-induced COPD mice increased the abundance of Bacteroidetes and Lachnospiraceae. These bacteria can catabolize dietary fiber into SCFAs, which help suppress local and systemic inflammation, thus reducing the development of emphysema [25, 48].

## **CONCLUSIONS**

This review demonstrates that the gut microbiome is a promising tool for stratifying COPD patients. The gut microbiome of these patients differs significantly depending on various factors: stable disease or exacerbation, severity of airway obstruction, phenotypic and endotypic features, comorbidities, medications, patient age, dietary habits, lifestyle, etc. In COPD, gut microbiome profiling is a significant step towards personalized management and developing targeted interventions aimed at restoring a healthy gut microbiome and attenuate COPD progression.

**Perspectives for further research.** Future research should clarify the mechanisms and therapeutic effectiveness of restoring the gut microbiome in COPD patients. Large-scale clinical studies utilizing a multi-omic approach are necessary to identify the bacteria and metabolites that play a key role in COPD pathogenesis. This comprehensive strategy will be a strong foundation for developing gut microbiome-targeted interventions in COPD.

### FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare no conflict of interest. All authors gave their consent for the publication of this manuscript.

### COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

This review article is based on an analysis of publicly available scientific data published in peer-

reviewed journals, clinical guidelines, and databases. No patient-identifying data were used during the work, and no approval from an ethics committee was required, as the study did not involve new clinical interventions or primary collection of patient information.

The authors adhered to the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki and international standards for publication in medical journals, including the recommendations of the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

No element of the work contains plagiarism or fabrication of data. All sources of information are appropriately cited and properly formatted.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gorova A. Ya. <sup>A, B, E, F</sup>

Verkhovodova Yu. V. <sup>B, C, D</sup>

Brek V. V. <sup>B, D</sup>

### REFERENCES

- Santos, N. C. D., Miravittles, M., Camelier, A. A., Almeida, V. D. C., Maciel, R. R. B. T., & Camelier, F. W. R. (2022). Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 85(3), 205-220. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0179>
- Divo, M., & Celli, B. R. (2020). Multimorbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in chest medicine*, 41(3), 405-419. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.002>
- 2025 GOLD Report. (2024). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. Retrieved 12 March 2025, from <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
- Cox, M. J., Ege, M. J., & von Mutius, E. (Eds.). (2019). *The Lung Microbiome*. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/2312508X.erm8319>
- Wedzicha, J. A., Allinson, J. P., & Calverley, P. M. A. (Eds.). (2024). *COPD in the 21st Century*. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/2312508X.erm10324>
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., Mitter, B., ... Schloter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- Kalbermatter, C., Fernandez Trigo, N., Christensen, S., & Ganal-Vonarburg, S. C. (2021). Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Frontiers in immunology*, 12, 683022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683022>
- Jeong S. (2022). Factors influencing development of the infant microbiota: from prenatal period to early infancy. *Clinical and experimental pediatrics*, 65(9), 439-447. <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00955>
- Eladham, M. W., Selvakumar, B., Saheb Sharif-Askari, N., Saheb Sharif-Askari, F., Ibrahim, S. M., & Halwani, R. (2024). Unraveling the gut-Lung axis: Exploring complex mechanisms in disease interplay. *Heliyon*, 10(1), e24032. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24032>
- Zhang, D., Jian, Y. P., Zhang, Y. N., Li, Y., Gu, L. T., Sun, H. H., Liu, M. D., Zhou, H. L., Wang, Y. S., & Xu, Z. X. (2023). Short-chain fatty acids in diseases. *Cell communication and signaling: CCS*, 21(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9>
- Wang, Y., Qu, Z., Chu, J., & Han, S. (2024). Aging Gut Microbiome in Healthy and Unhealthy Aging. *Aging and disease*, 16(2), 980-1002. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.0331>
- Escalante, J., Artaiz, O., Diwakarla, S., & McQuade, R. M. (2025). Leaky gut in systemic inflammation: exploring the link between gastrointestinal disorders and age-related diseases. *GeroScience*, 47(1), 1-22. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01451-2>

13. Wang, L., Cai, Y., Garssen, J., Henricks, P. A. J., Folkerts, G., & Braber, S. (2023). The Bidirectional Gut-Lung Axis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 207(9), 1145-1160. <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1066TR>
14. Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
15. Karakasidis, E., Kotsiou, O. S., & Gourgoulidis, K. I. (2023). Lung and Gut Microbiome in COPD. *Journal of personalized medicine*, 13(5), 804. <https://doi.org/10.3390/jpm13050804>
16. Yan, J., Wu, Z., Deng, L., Huang, C., Jing, Y., Chen, X. Y., & Xu, Y. (2024). Comprehensive analysis of the gut microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity-A prospective, observational study. *Heliyon*, 10(11), e31512. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31512>
17. Vaughan, A., Frazer, Z. A., Hansbro, P. M., & Yang, I. A. (2019). COPD and the gut-lung axis: the therapeutic potential of fibre. *Journal of thoracic disease*, 11(Suppl 17), S2173-S2180. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.40>
18. Bowerman, K. L., Rehman, S. F., Vaughan, A., Lachner, N., Budden, K. F., Kim, R. Y., Wood, D. L. A., Gellatly, S. L., Shukla, S. D., Wood, L. G., Yang, I. A., Wark, P. A., Hugenholtz, P., & Hansbro, P. M. (2020). Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nature communications*, 11(1), 5886. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19701-0>
19. Li, N., Dai, Z., Wang, Z., Deng, Z., Zhang, J., Pu, J., Cao, W., Pan, T., Zhou, Y., Yang, Z., Li, J., Li, B., & Ran, P. (2021). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*, 22(1), 274. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01872-z>
20. Jang, Y. O., Kim, O. H., Kim, S. J., Lee, S. H., Yun, S., Lim, S. E., Yoo, H. J., Shin, Y., & Lee, S. W. (2021). High-fiber diets attenuate emphysema development via modulation of gut microbiota and metabolism. *Scientific reports*, 11(1), 7008. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86404-x>
21. Shapiro, H., Goldenberg, K., Ratiner, K., & Elinav, E. (2022). Smoking-induced microbial dysbiosis in health and disease. *Clinical science (London, England: 1979)*, 136(18), 1371-1387. <https://doi.org/10.1042/CS20220175>
22. Prakash, A., Peters, B. A., Cobbs, E., Beggs, D., Choi, H., Li, H., Hayes, R. B., & Ahn, J. (2021). Tobacco Smoking and the Fecal Microbiome in a Large, Multi-ethnic Cohort. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 30(7), 1328-1335. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1417>
23. Lee, S. H., Yun, Y., Kim, S. J., Lee, E. J., Chang, Y., Ryu, S., Shin, H., Kim, H. L., Kim, H. N., & Lee, J. H. (2018). Association between Cigarette Smoking Status and Composition of Gut Microbiota: Population-Based Cross-Sectional Study. *Journal of clinical medicine*, 7(9), 282. <https://doi.org/10.3390/jcm7090282>
24. Laiman, V., Chuang, H. C., Lo, Y. C., Yuan, T. H., Chen, Y. Y., Heriyanto, D. S., Yuliani, F. S., Chung, K. F., & Chang, J. H. (2024). Cigarette smoke-induced dysbiosis: comparative analysis of lung and intestinal microbiomes in COPD mice and patients. *Respiratory research*, 25(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02836-9>
25. Song, X., Dou, X., Chang, J., Zeng, X., Xu, Q., & Xu, C. (2024). The role and mechanism of gut-lung axis mediated bidirectional communication in the occurrence and development of chronic obstructive pulmonary disease. *Gut microbes*, 16(1), 2414805. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2414805>
26. Zhou, X., Shen, S., & Wang, Z. (2024). Genetic evidence of bidirectional mendelian randomization study on the causality between gut microbiome and respiratory diseases contributes to gut-lung axis. *Scientific reports*, 14(1), 25550. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77273-1>
27. Lai, T., Luo, C., Yuan, Y., Fang, J., Wang, Y., Tang, X., Ouyang, L., Lin, K., Wu, B., Yao, W., & Huang, R. (2024). Promising Intestinal Microbiota Associated with Clinical Characteristics of COPD Through Integrated Bioinformatics Analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 19, 873-886. <https://doi.org/10.2147/COPD.S436551>
28. Du, Y., Wang, S., Zhou, T., & Zhao, Z. (2024). Causal Effects of Gut Microbiota and Metabolites on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Bidirectional Two Sample Mendelian Randomization Study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 19, 2153-2167. <https://doi.org/10.2147/COPD.S472218>
29. Cheng, Z. X., Hua, J. L., Jie, Z. J., Li, X. J., & Zhang, J. (2024). Genetic Insights into the Gut-Lung Axis: Mendelian Randomization Analysis on Gut Microbiota, Lung Function, and COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 19, 643-653. <https://doi.org/10.2147/COPD.S441242>
30. Qaisar, R., Hussain, S., Karim, A., Muhammad, T., Ustrana, S., Azhar Hussain, M., & Ahmad, F. (2024). A leaky gut contributes to postural imbalance in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical nutrition ESPEN*, 62, 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.05.018>

31. Wu, Y., Luo, Z., & Liu, C. (2021). Variations in fecal microbial profiles of acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Life sciences*, 265, 118738. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118738>
32. Boughanem, H., Ruiz-Limón, P., Pilo, J., Lisbona-Montañez, J. M., Tinahones, F. J., Moreno Indias, I., & Macías-González, M. (2023). Linking serum vitamin D levels with gut microbiota after 1-year lifestyle intervention with Mediterranean diet in patients with obesity and metabolic syndrome: a nested cross-sectional and prospective study. *Gut microbes*, 15(2), 2249150. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2249150>
33. Wang, M., Song, J., Yang, H., Wu, X., Zhang, J., & Wang, S. (2024). Gut microbiota was highly related to the immune status in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Aging*, 16(4), 3241-3256. <https://doi.org/10.18632/aging.205532>
34. Melo-Dias, S., Valente, C., Andrade, L., Marques, A., & Sousa, A. (2022). Saliva as a non-invasive specimen for COPD assessment. *Respiratory research*, 23(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01935-9>
35. Zhu, H., Wu, C., Wu, H., Liu, J., Ye, W., Zhao, T., & Li, Z. (2025). The gut microbiota-SCFA-inflammation axis in patients with AECOPD. *PloS one*, 20(1), e0312606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312606>
36. Comini, L., Pasini, E., Porta, R., Olivares, A., Testa, C., Scalvini, S., & Vitacca, M. (2023). Dysbiosis and leaky gut in hyper-inflated COPD patients: Have smoking and exercise training any role?. *Respiratory medicine and research*, 83, 100995. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2023.100995>
37. Karim, A., Muhammad, T., Ustrana, S., & Qaisar, R. (2021). Intestinal permeability marker zonulin as a predictor of sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*, 189, 106662. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106662>
38. Wang, G., Li, Y., Liu, H., & Yu, X. (2025). Gut microbiota in patients with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in microbiology*, 16, 1513253. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1513253>
39. Zeng, X., Yang, H., Yang, Y., Gu, X., Ma, X., & Zhu, T. (2021). Associations of Clinical Characteristics and Intestinal Flora Imbalance in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients and the Construction of an Early Warning Model. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 16, 3417-3428. <https://doi.org/10.2147/COPD.S330976>
40. Chiu, Y. C., Lee, S. W., Liu, C. W., Lin, R. C., Huang, Y. C., Lan, T. Y., & Wu, L. S. (2021). Comprehensive profiling of the gut microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity. *PloS one*, 16(4), e0249944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249944>
41. Cheng, Z. X., & Zhang, J. (2024). Exploring the Role of Gut-Lung Interactions in COPD Pathogenesis: A Comprehensive Review on Microbiota Characteristics and Inflammation Modulation. *Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.)*, 11(3), 311-325. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2023.0442>
42. Tanabe, N., Matsumoto, H., Morimoto, C., & Hirai, T. (2025). Sputum short-chain fatty acids, microbiome, inflammation, and mucus plugging in obstructive airway disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, S0091-6749(25)00120-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.01.031>
43. Ottiger, M., Nickler, M., Steuer, C., Bernasconi, L., Huber, A., Christ-Crain, M., Henzen, C., Hoess, C., Thomann, R., Zimmerli, W., Mueller, B., & Schuetz, P. (2018). Gut, microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide is associated with long-term all-cause mortality in patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 45, 135-141.e1. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.07.001>
44. Cao, Z., Zhao, S., Wu, T., Sun, F., Hu, S., & Shi, L. (2024). Potential of gut microbiota metabolites in treating COPD: network pharmacology and Mendelian randomization approaches. *Frontiers in microbiology*, 15, 1416651. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1416651>
45. Chen, C., Wu, L., Wang, L., & Tang, X. (2024). Probiotics combined with Budesonide and Ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective analysis. *Medicine*, 103(10), e37309. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037309>
46. Pei, G., Guo, L., Liang, S., Chen, F., Ma, N., Bai, J., Deng, J., Li, M., Qin, C., Feng, T., & He, Z. (2024). Long-Term Erythromycin Treatment Alters the Airway and Gut Microbiota: Data from Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Mice with Emphysema. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 103(8), 461-479. <https://doi.org/10.1159/000538911>
47. Macowan, M. G., Liu, H., Keller, M. D., Ween, M., Hamon, R., Tran, H. B., & Hodge, S. (2020). Interventional low-dose azithromycin attenuates cigarette smoke-induced emphysema and lung inflammation in mice. *Physiological reports*, 8(13), e14419. <https://doi.org/10.14814/phy2.14419>
48. Lim, E. Y., Song, E. J., & Shin, H. S. (2023). Gut Microbiome as a Possible Cause of Occurrence and Therapeutic Target in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of microbiology and biotechnology*, 33(9), 1111-1118. <https://doi.org/10.4014/jmb.2301.01033>
49. Budden, K. F., Gellatly, S. L., Vaughan, A., Amorim, N., Horvat, J. C., Hansbro, N. G., Wood, D. L. A., Hugenholtz, P., Dennis, P. G., Wark, P. A. B., & Hansbro, P. M. (2022). Probiotic

- Bifidobacterium longum subsp. longum Protects against Cigarette Smoke-Induced Inflammation in Mice. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 252. <https://doi.org/10.3390/ijms24010252>
50. Hua, J. L., Yang, Z. F., Cheng, Q. J., Han, Y. P., Li, Z. T., Dai, R. R., He, B. F., Wu, Y. X., & Zhang, J. (2024). Prevention of exacerbation in patients with moderate-to-very severe COPD with the intent to modulate respiratory microbiome: a pilot prospective, multi-center, randomized controlled trial. *Frontiers in medicine*, 10, 1265544. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1265544>

## Резюме

### ПОТЕНЦІАЛ ПРОФІЛЮВАННЯ МІКРОБІОМУ КИШЕЧНИКА ДЛЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ: ОГЛЯД

Анастасія Я. Горова<sup>1</sup>, Юлія В. Верховодова<sup>2</sup>, Валерія В. Брек<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я через незадоволену потребу в ранньому прогнозуванні перебігу захворювання та результатах терапії. Вивчення потенціалу профілювання кишкового мікробіому при ХОЗЛ допоможе зробити значний крок на шляху впровадження прецизійної медицини.

**Мета.** Проаналізувати останні дані щодо профілювання кишкового мікробіому для персоналізованого лікування пацієнтів з ХОЗЛ на основі оцінки статей із бази даних MEDLINE.

**Матеріали та методи.** Ми здійснили пошук статей у MEDLINE, опублікованих у 2015-2025 роках, за допомогою комбінації заздалегідь визначених ключових слів. У результаті було знайдено 173 статті, які були оцінені за назвами та змістом тез. Після оцінки релевантності для детального аналізу ми відібрали 85 статей. До огляду увійшло 50 статей.

**Результати.** Профілі кишкового мікробіому різних контингентів пацієнтів з ХОЗЛ суттєво відрізнялися. Кілька досліджень повідомляють про зменшення мікробної різноманітності при ХОЗЛ. Пацієнти зі стабільним ХОЗЛ мали вищі рівні Firmicutes і нижчі рівні Bacteroidetes порівняно зі здоровими особами. Загострення ХОЗЛ супроводжувалися підвищенням проникності кишкового та легеневого епітелію, що сприяло колонізації легень Enterobacteriaceae. Зменшення чисельності роду *Prevotella* було пов'язане зі значно більшим ризиком нещодавнього тяжкого загострення й тяжкого або дуже тяжкого обмеження повітряного потоку. Пацієнти з ХОЗЛ та емфіземою мали вищі рівні зонуліну в крові, маркера проникності кишкового ендотелію, та зниження кількості *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* та підвидів *Bacteroides*. Кортикостероїди та антибіотики істотно впливали на дисбактеріоз кишечника. Споживання харчових волокон та мікробіом-орієнтована терапія показали певні переваги в покращенні симптомів й уповільненні прогресування ХОЗЛ. Однак ці попередні висновки ще не отримали широкого застосування через недостатню кількість клінічних випробувань.

**Висновки.** Мікробіом кишечника є перспективним інструментом для стратифікації пацієнтів з ХОЗЛ. Майбутні дослідження мають прояснити механізми та терапевтичну ефективність відновлення мікробіому кишечника при ХОЗЛ.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, мікробіом шлунково-кишкового тракту, мікробіом кишечника, мікробіота кишечника, прецизійна медицина, персоналізована медицина

Received: 6.11.2025

Accepted: 9.01.2026

# PNEUMOCOCCAL CARRIAGE IN HEALTHY CHILDREN AS AN INDICATOR OF THE EVOLUTION OF THESE PATHOGENS ON THE BACKGROUND OF THE USE OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINES

Viktorii I. Zadorozhna, Nataliya P. Vynnyk, Tetiana A. Serheieva

State Institution «The L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Abstract

**Introduction.** The use of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) began globally in the early 2000s, with many countries incorporating them into national immunization programs. PCVs proved to be effective against those serotypes of the pneumococci (*S. pneumoniae*, *Spn*) that were part of the vaccines, leading to declines in invasive pneumococcal disease (IPD) and reduced *Spn* carriage among healthy individuals for the first years after vaccination implementation.

**Aim.** To analyze the characteristics of *Spn* carriage against the background of widespread PCV use, subsequent trends in serotype changes, and vaccine effectiveness (VE) in order to optimize its strategy.

**Materials and methods.** This retrospective epidemiological review used systematic analysis of literature from 2010-2020s to examine global trends in IPDs, *Spn* carriage, serotype distribution, VE, and the emergence of new dominant serotypes before and after PCV introduction.

**Results.** The analysis of the global situation demonstrates the dynamics of changes in *Spn* carriage among healthy children, the evolution of *Spn* serotypes under vaccine pressure, a gradual decline in VE, and a continuous increase in the valency of PCVs in use. Data from Ukraine are presented, where PCVs are not included in the national immunization program; nevertheless, over the past 10 years, a sharp decline in *Spn* carriage (~6.6-fold) has also been observed, along with a reduction in the number of circulating *Spn* serotypes. In particular, no circulation of PCV13 vaccine serotypes 3, 5, 14, and 19A was detected, nor of serotype 6C, which is antigenically related to the vaccine serotype 6A. Meanwhile, non-encapsulated *Spn*, now recognized as IPD etiological agents, in the children's nasopharynx increased 4.5-fold, highlighting the need to consider both encapsulated and non-encapsulated *Spn* in predicting future VE.

**Conclusions.** Given the high effectiveness of PCVs only against vaccine serotypes, in countries with moderate *Spn* carriage the most optimal strategy is vaccination of medical, age-related, and epidemic risk groups using the highest-valency PCVs. In addition to protecting these risk groups against vaccine serotypes, this approach may help limit their replacement by other *Spn* serotypes.

**Keywords:** pneumococci, non-capsular pneumococci, pneumococcal carriage, invasive pneumococcal diseases, pneumococcal conjugate vaccines

## INTRODUCTION

The long-term use of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) worldwide within immunization programs has not diminished the relevance of invasive pneumococcal diseases (IPDs). The first to be introduced was the 7-valent PCV (PCV7, 2000), followed by PCV10, PCV13, PCV20, and most recently, PCV21 (2024) [1, 2]. The serotype composition of these vaccines has been

described previously [2]. However, widespread PCV implementation, so extensive that some researchers have called the 21st century the «era of pneumococcal vaccines», has not enabled substantial progress toward effective IPD control. In the European Union/European Economic Area EU/EEA, where PCVs have been widely used for over two decades, 17,700 IPD cases were reported in 2022 (5.1 per 100,000), comparable to pre-COVID-19 levels. The highest incidence was among infants under 1

year and adults over 65 (13.4 and 12.6 per 100,000) [3]. Under vaccine pressure, *Streptococcus pneumoniae* (*Spn*) serotypes included in PCVs (vaccine serotypes, VSTs) are displaced and replaced by previously less prevalent non-vaccine serotypes (NSTs). Colonization of the nasopharynx may lead to pneumonia, meningitis, otitis media, or other conditions, though infection often results only in carriage. The risk of disease is higher in young children, older adults, individuals with comorbidities, and immunocompromised persons. Monitoring *Spn* carriage in healthy children allows assessment of its intensity and identification of dominant serotypes, which is essential for evaluating vaccine effectiveness (VE), understanding pathogen dynamics, forecasting epidemic trends, and guiding preventive measures.

### AIM

The aim of this study is to analyze the characteristics of *Spn* circulation against the backdrop of widespread PCV use, to identify further trends in serotype dynamics, and to assess VE in order to optimize vaccination strategies.

### MATERIALS AND METHODS

The study is a retrospective epidemiological and analytical review. A systematic search of the literature was conducted in the international databases PubMed, Scopus, and Web of Science, as well as on the official websites of the World Health Organization (WHO), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Using content analysis, publications were selected according to predefined thematic areas, including trends in invasive pneumococcal disease during the 2010s-2020s, considering regional and age-specific differences before and after the introduction of PCVs; carriage and persistence of *Spn*; serotype distribution; VE; circulation of serotypes in the pre- and post-PCV periods; and the emergence of new dominant serotypes, followed by comparison and critical appraisal of the data.

### RESULTS

***Assessment of the current situation of pneumococcal infections in the world.*** An example of changes against the backdrop of over 20 years of PCV use in most countries is the impact of vaccination on the distribution of VSTs and their role in IPDs. In a WHO project, surveillance data from 41 countries with PCV10 or PCV13 coverage of at least 70% were evaluated. Among children under 5 years, the most frequent causes of IPDs were VSTs 19A, 3, and 14. Other VSTs were detected rarely, confirming the VE against all other VSTs [4]. In the EU/EEA in 2022, only 46% of serotyped isolates from children under 5 years belonged to PCV13 VSTs. Among the five prevailing serotypes in children

up to 14 years, only two were VSTs – 3 and 19A [3]. The characteristics of *Spn* of these two serotypes, which distinguish them from others and reduce VE, we described earlier [2]. These were not relevant in the pre-vaccine period but began to prevail after widespread use of PCV7. Currently, new serotypes 8, 10A, and 24F with pronounced invasiveness have also emerged in Europe. Comparing these data with those from the 41 countries mentioned above, the predominance of VSTs 3 and 19A appears to be a global trend, largely unaffected by immunization. In a study of antimicrobial resistance (AMR) of *Spn* isolates from IPD patients in EU/EEA in 2022, 19.0% were resistant to erythromycin and 9.9% to cephalosporins [3]. Thus, vaccination has not led to the elimination of AMR.

Based on approximate calculations for 180 countries for the period 2015-2045, global use of PCV13 (at the current coverage level of the three-dose pertussis-diphtheria-tetanus vaccine) could annually prevent 0.399 million child deaths and 54.6 million cases of IPDs. The largest number of IPD cases is expected in the African and Asian regions (399,000 and 275,000, respectively, compared to 7,540 in North America and 4,860 in Europe) [5, 6]. We would agree with these estimates if IPD incidence were consistently determined by the same factors, in particular if its pathogens did not have a large number of serotypes and the capacity for accelerated evolution under the «immune pressure» of PCVs. There are also serious doubts about achieving PCV coverage at the level of the pertussis-diphtheria-tetanus vaccine. Therefore, these estimates can be considered only as theoretical, and the stated goal remains, for now, unrealistic.

***Pneumococcal carriage, influencing factors, and detection approaches.*** The persistence of *Spn* in healthy individuals sustains the ongoing epidemiology of pneumococcal infections, as carriers directly contribute to its circulation and can transmit the pathogen. Carriage rates, disease incidence, and serotype distribution vary across regions due to multiple factors. Therefore, beyond general discussions of *Spn* carriage in healthy populations, it is crucial to examine its epidemiological characteristics within specific countries and regions to understand local dynamics and risks.

Individuals vary considerably in their susceptibility to respiratory pathogens and in clinical outcomes, due to multiple factors. Beyond pathogen virulence, immune status, host genetics, and environmental influences, the commensal microbiota, the human microbiome, plays an important role and may include potential pathogens such as *Spn*. These complex, niche-specific bacterial communities vary with localization, host condition, and factors like age, season, feeding practices, and viral presence. Correlations exist between microbiota composition, its stability, and susceptibility to respiratory

infections. Within respiratory bacterial communities, streptococci are central [7]. These interactions and their implications for vaccination require further study.

Another study showed that a more diverse microbiome and low abundance of *Corynebacterium* spp. before infection were associated with *Spn* persistence [8]. In young children, *Spn* detection varied by serotype, from 6-7% for 6A and 35A/B to 20% for 6B and 23A/B. Its presence was influenced by *Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Moraxella*, non-pneumococcal streptococci, *Gemella*, *Prevotella*, and *Fusobacterium*, suggesting co-colonization affects microbiota composition depending on serotype phenotypes [9]. Factors promoting carriage include young age, ethnicity, respiratory symptoms, daycare attendance, living with young children, poverty, smoke exposure, seasonality, co-colonization, breastfeeding, and antibiotic use. Average carriage rates varied by income, from 51% in low-income settings to 28.5% in high-income settings [10].

The WHO working group study found that a diverse microbiome and low *Corynebacterium* spp. abundance before infection were linked to *Spn* persistence [8]. In young children, detection varied by serotype (6-7% for 6A/35A/B; 20% for 6B/23A/B) and was influenced by co-colonizing bacteria [9].

**Levels, serotypes, and other characteristics of pneumococcal circulation among healthy individuals.** Carriage rates of *Spn* in healthy populations vary geographically and depend on the cohorts under study. For example, in closed settings they are consistently higher, as such environments intensify the activity of transmission factors. Monitoring carriage makes it possible to determine *Spn* serotypes at the population level and, when PCVs are included in the Immunization Schedule, to assess the impact of vaccination on the prevalence of VSTs, their individual serotypes, and the emerging epidemiological role of NSTs and non-encapsulated *Spn* (NESp).

The introduction of PCVs initially reduced IPD incidence, raising hopes for disease control. However, *Spn* often persists as a predominant nasopharyngeal bacterium in children, detected as frequently as before vaccination [14]. Below, we present data on *Spn* carriage among healthy individuals in selected countries to highlight differences in circulation intensity, serotype diversity, the emergence of new serotypes under vaccine pressure, and the gradual decline in vaccine effectiveness, which drives the development and use of higher-valency vaccines.

In **Poland**, during the PCV use (2016-2020), *Spn* was detected in 40.1% of unvaccinated children under 5 years of age; in 25.3% of cases, multiple serotypes were identified simultaneously. The risk of carriage was significantly higher among children attending

preschool institutions and during the autumn-winter months. The most prevalent serotypes were 23A, 6B, 15BC, 10A, and 11A. VSTs after PCV10 and PCV13 were 23.2% and 26.3%, respectively [15]. In **Finland**, PCV10 use, which includes protein D of non-typeable *H. influenzae*, reduced VST carriage and showed trends toward lower overall *Spn* carriage, mainly VSTs 6B, 14, 19F, and 23F, along with a decline in NST 19A and a slight later increase in VSTs [16]. This raised questions, particularly about the reduction of 19A in vaccinated children aged 18-22 months, as PCV10 does not target it [17]. Each study continues to highlight areas needing further investigation. In **England**, where PCV7 has been used since 2006 and PCV13 since 2010, no significant reduction in *Spn* carriage among children under 5 years of age was observed in 2012-2013 compared with the pre-vaccination period. The carriage rate was 47.7%, versus 51% in 2008-2009 and 48.4% in 2001-2002. The predominant serotypes were VSTs included in PCV13 (7F, 19A, 3) and NSTs (8, 33F) [18]. The introduction of PCV10 in 2019 in **Croatia** was accompanied by an increase in *Spn* carriage from 19.9% to 28.7%, mainly due to NSTs (6C, 11A, 19A, 23A) [19]. In **Greece**, among kindergarten children (96.6% with  $\geq 1$  PCV7 dose), *Spn* was detected at least once in 78.5% across four exams. Serotype 19A was frequent (17.1%), while NSTs made up 73.1% of isolates. Other common serotypes included 23B, 15B/C, 16F, 21, 11A, 15A, 6C, 10A, 22F, and 23A, with NSTs 21 and 16F persisting 5-14 weeks [20]. In similar studies from **Portugal**, after PCV13 introduction, *Spn* carriage among kindergarten children  $\leq 6$  years remained high (60.2%), with VSTs at 10.7% versus 47.6% pre-vaccination. The most common VSTs – 19F, 3, and 19A – showed a downward trend, notably serotype 3, which has low VE. Prevalent NSTs included 15B/C, 11A, 23B, 23A, and NESs (51.9%). Penicillin and macrolide resistance increased, driven by NSTs. Genomic lineages traditionally linked to VSTs (CC156-GPSC6, CC193-GPSC11) were now mainly among NSTs, indicating *Spn* adaptation to vaccination and antimicrobial pressure. These findings call for balanced, evidence-based strategies for future prevention [21]. In **Turkey**, PCV7 was introduced in 2008 and PCV13 in 2011. In 2014, the *Spn* carriage among children aged 0-13 years was 9.8%, with vaccination coverage at 56.6%. Of the isolates, 53% belonged to VSTs and 12.2% to NESp. The most common serotypes were 3, 19F, 6A/B, 11A, and 15B [22]. Among vaccinated children under 5 years (2019-2020), carriage increased to 17.8%. The most prevalent serotypes were 15B, 23F, 23A, 11A, 19F, and 15F. Overall, 27.2% of *Spn* isolates were classified as VSTs [23]. During the COVID-19 pandemic (2022), *Spn* carriage among individuals 0-24 years was 19.6%, with no substantial differences across age groups (15.6-20.7%). Vaccination coverage was  $\geq 82\%$  among those under 15 years of age. Vaccination was associated with significantly lower carriage only in children  $\leq 10$  years old (17.8-19.7%). A total of 27 *Spn* serotypes

were identified, with VSTs accounting for 77.3%. The dominant serotypes were 19F, 6A/B, 3, 23F, and 15B/C [24].

In the **United States**, PCV7 (2000) and PCV13 (2010) gradually shifted *Spn* serotype distribution, reducing VSTs among healthy children to 3% and increasing NSTs to 97%. Unlike many countries, AMR initially declined [25, 26]. After PCV13, NST 35B became predominant with low AMR, but several years later resistance rose sharply (2.9% → 27.9%) due to the ST156 lineage. Capsular switching between multidrug-resistant VSTs (e.g., 9V, 14, 19A) and 35B illustrates *Spn*'s evolutionary adaptation under vaccine pressure

Differences in nasopharyngeal *Spn* colonization among Indigenous and non-Indigenous children in **Australia** were observed before and after three doses of PCV7. Carriage prevalence was 19% and 16%, while NSTs accounted for 22% and 7%, respectively. Vaccinated Indigenous children had lower VSTs and higher NSTs carriage than unvaccinated peers; no similar pattern occurred in non-Indigenous children. AMR profiles also differed: 30-43% of NESp isolates showed resistance to two or three antibiotics [28]. It may be assumed that *Spn* carriage was likely influenced by both genetic susceptibility and living conditions. Later, following the PCV13, *Spn* carriage among Indigenous children under 5 years declined (72.2% → 66.8%), while it slightly increased in ages 5-14 (49.4% → 53.2%). The most prevalent serotypes became 11A, 15B, 16F, and 19F. Complete resistance to penicillin was detected among *Spn* serotypes 19A, 19F, and NESp isolates [29]. The rapid emergence of AMR, including in newly prevalent serotypes, likely reflects widespread antibiotic use in this population.

In Asian countries as well, the introduction of vaccination has not had a substantial impact on *Spn* carriage. The introduction of PCV10 in **Pakistan** (2013) was preceded by a study of *Spn* carriage in different areas in children, which was 73.6-79.5% in infants and 78.2% in children aged 12-59 months. Between 30.7% and 38.9% of *Spn* belonged to VSTs. The most common serotypes were 6A, 23F, 19A, 6B, and 19F. Thus, at the time of vaccine introduction, approximately three out of four children were colonized with *Spn*, and this rate was similar across comparable age groups in different communities. Subsequent observations in these communities demonstrated changes in VST carriage associated with PCV10 use [30]. During 2014-2018, *Spn* carriage in children under 2 reached 75%, above pre-vaccination levels; VSTs accounted for 16% and NSTs 84%. Serotypes 6B, 9V/9A, and 19F declined over twofold, while NSTs 19A, 21, and 10A increased 33-70%. VE was shown for 9V/9A, 19F, and 6A [31]. After PCV10 was replaced with PCV13 in 2021, 2022 carriage remained 70% (60.1% coverage). PCV10 VSTs dropped from 13.2% to 7.2%, additional PCV13 VSTs from 18.5% to 11.4%, and

NSTs rose from 68.3% to 81.4%, with projected AMR of 46-88.5% [32]. Overall, no sustained VE was observed. In **Indonesia** (2017), *Spn* carriage was 30.9% in urban areas and 87.6% in rural areas, with PCV13 VSTs at 15.0% and 52.6%, respectively. The most common VSTs were 6B, 19F, and 3 in urban areas, and 6B, 19F, and 23F in rural areas. A total of 61.5% of isolates showed AMR to ≥ 1 antibiotic, 13.2% to ≥ 3 classes; among VSTs, 73.9% were resistant and 19.9% showed multi-drug resistant [33]. These results indicate very low VE, especially in rural settings, and high AMR among VSTs. Similar to Pakistan, carriage intensity and dominant serotypes differed between urban and rural areas, showing substantial regional epidemiological variability.

In several regions of **China**, between 2016 and 2023, carriage of PCV13 VSTs was studied in unvaccinated children aged 2 months to 5 years, assessed by serotype-specific IgG levels (>0.35 µg/mL). Carriage rates were higher for 6B, 14, 19A, and 19F, with the lowest values observed in the 7-11-month age group [34]. These findings correlate with the predominant serotypes causing IPDs in the country. In **Hong Kong**, during 2013-2014, *Spn* carriage among children aged 2-18 months was only 5.5%. The predominant serotypes were 15 (15B/C, 15A/F) and 23A. VSTs after PCV7 accounted for 2.4%, PCV13 VSTs for 10.7%, and NSTs for 89.3% of isolates. The proportion of isolates exhibiting AMR ranged from 7.3% to 79.3% [35]. In **South Korea**, PCV10 and PCV13 were introduced in 2010. In 2014, among children 6-71 months, NSTs accounted for 88.3% of isolates, mainly 23A, 15B, and 15C, with highest carriage in the youngest children. AMR was 86% to penicillin, 90.5% to erythromycin, and 81.5% showed multidrug resistance; NSTs showed 89% penicillin resistance [36]. Despite vaccination, *Spn* carriage remains high, dominated by AMR NSTs. From 2014-2019, PCV13-vaccinated children showed age-related increases in carriage more markedly than PCV10 recipients [37].

*Spn* carriage in the African region also exhibits country-specific differences in trends and characteristics, even with the use of the same vaccines. In **Kenya**, 1-2 years after the introduction of PCV10 in 2011, *Spn* carriage levels remained stable, with a reduction in VSTs. By 2017, with coverage of three doses exceeding 90% among children under 5 years in two communities, carriage ranged from 59.1% to 83.3%, compared with 85.7%–92.9% in 2013. In 2019, VSTs were detected in 9.1%–13.9% of participants, compared with 13.3%–17.3% in 2013. Predominant serotypes included NSTs 3, 6A, 19A, 35B, and VST 19F. Later, Kenya switched to a different PCV10 that also included serotypes 6A and 19A [38]. These data indicate an extremely low VE of PCV10. In **Mozambique**, PCV10 was introduced in 2013 and replaced with PCV13 in 2017-2019. Among children under 5 years, PCV13 VST carriage was 80.7%; among those aged 5-18 years, 7.8%; and in

adults  $\geq 18$  years, 35.4%. The most frequently detected VSTs were 19A and 6A. Carriage among children under 5 remained stable at around 80%; carriage of PCV10 VSTs decreased from 17.7% to 10.1% [39]. Thus, in this country as well, no expected VE in overall *Spn* circulation was observed, although the proportion of VSTs declined.

Among schoolchildren aged 7-17 years in **Ethiopia** (2022-2023), *Spn* carriage was 16%, with the highest rates observed among students aged 11-14 years (66.7%). Vaccination coverage was 92.9%. *Spn* isolates exhibited higher AMR to tetracycline (42.6%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (33.3%) [40]. Compared with other African countries, *Spn* carriage among children was significantly lower, although the highest rates were observed not in the youngest age group, but among school-aged children. In **Gambia**, PCV7 was introduced in 2011 and PCV13 in 2013. Post-vaccination studies tracked changes in *Spn* serotypes by age and time since vaccination. Among infants receiving three doses, overall carriage was 85.4%. VST carriage decreased after PCV13 (4.9% vs. 9.4% for PCV7; 18.3% vs. 33.3% for PCV13). Serotypes 6A (15.3%  $\rightarrow$  5.7%) and 19F (5.6%  $\rightarrow$  1.7%) declined, while NESp increased (0.3%  $\rightarrow$  6.0%), most originating from previously typeable serotypes losing capsule expression [41]. Over time, VSTs in infants fell (33.3%  $\rightarrow$  11.4%), NSTs rose (53.1%  $\rightarrow$  74.4%), with 7F and 16 predominating among VSTs and NSTs, respectively. VSTs more often lost capsule expression [42]. In 2022, overall carriage was 32.1%, with VSTs at 6.4%, highest in children 5-9 years (13.6%). Among fully vaccinated children, VST carriage was 1.6 times higher than in infants 0-11 months, and similar between vaccinated and unvaccinated children under 10. The most common serotypes were 19F, 3, and 6A. Ten years post-PCV13, residual VST carriage persists, especially in older children [43]. Another study suggested a PCV13 booster before school, as 5-14-year-olds contribute  $\sim$ 63% of VST transmission, indicating gradual decline in post-vaccination protection with age [44]. In **Malawi**, PCV13 was introduced in 2011. Pre-vaccination (2009-2011) VST prevalence rates were 11.4%, 45.1%, 28.2%, 21.2%, and 6.6% among children aged 6 weeks, 18 weeks, 1-4 years, 5-15 years, and their mothers, respectively. In the post-vaccination period (2014), this indicator decreased in almost all groups, except for unvaccinated 6-week-old infants and children aged 1-4 years. Carriage of NSTs increased only among vaccinated children aged 1-4 years [45]. No significant impact of vaccination on the displacement of VSTs from circulation was observed, similar to findings in other African countries. A similar situation was in **Cameroon**, with PCV13 introduction in 2011: among vaccinated children aged 24-36 months (2015), *Spn* carriage prevalence was 61.8%, including 18.0% VSTs. Eleven of the 13 VSTs were identified, with predominance of 19F and 15B/C. Thus, four years after vaccine introduction, almost all VSTs continued to circulate [46].

**Ukraine.** Among the countries we analyzed, Ukraine is the only one in which PCV has not been included in the routine immunization schedule. Therefore, assessing the dynamics of *Spn* carriage prevalence and serotype distribution against the background of very limited PCV use (only as a recommended vaccine) is of interest from the perspective of the natural evolution of the IPD epidemic process and the development of optimal strategies for its control. The first studies in Ukraine were conducted in 2013-2014 [47-51], and the most recent in 2021-2025 [52]. In earlier studies, overall *Spn* carriage among children aged 6 months-5 years ranged from 50.4% to 53.8%, varying by group: 95.6% in orphanages, 60.4-60.9% in organized groups, and 37.3-42.1% in unorganized children. Although orphanage residents comprised only 6.8-7.5% of those examined, they accounted for 22% of isolates, markedly increasing overall carriage. Identified serotypes included 3, 4, 5, 6A/B, 6C, 7A/F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 20, and 23F. NESp represented 11.1%, and 33% were non-typeable (44.1% total). While 97.3% of typed serotypes were covered by PCV13, VSTs comprised only 46.3% of all isolates, and even less excluding orphanages. These findings support vaccinating children in closed institutions and assessing microbiome shifts and invasive potential under vaccine pressure.

In a recent study involving children aged 6 months to 5 years, *Spn* was detected in the nasopharynx in 7.6% of cases (ranging from 3.2% to 18% by study year). Of these isolates, 51% were encapsulated, while 49% were NESp. The following serotypes were identified: 4, 6A/B, 7A/7F, 9V, 11A/D, 18, 19F, and 23F, with predominance of 6A/B, 19F, 23F, and 18; 65.5% of the serotypes belonged to PCV13 VSTs [52].

## DISCUSSION

Summarizing the above data, the presented findings indicate the high effectiveness of PCVs used worldwide against VSTs in countries with temperate climates. The lowest effectiveness was observed for *Spn* serotypes 3 and 19A, which is associated with their biological characteristics [2]. It should be noted that the impact of vaccination on *Spn* carriage among healthy individuals was most pronounced in the first years following vaccine introduction [21, 27, 31, 32]. Subsequently, VE declined due to replacement of VSTs by newly emerging and epidemiologically relevant serotypes, the appearance of additional serotypes, increased circulation of NESp, and the acquisition of invasive properties by these strains [21, 27, 31, 32]. In some settings, *Spn* carriage rates even increased in the context of vaccination [23, 24]. Across different regions, these changes were accompanied by varying degrees of AMR, with a tendency toward increase driven by both NSTs and NESp, as well as differences in the circulating VST and NST serotypes and in the proportion of

NESp [21, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 46]. In certain countries, restoration of VST carriage has been observed as previously vaccinated children grow older, indicating waning VE over time [43, 44]. These findings underscore the need for an individualized approach to selecting vaccination strategies at the national level. The highest carriage rates among healthy individuals, despite widespread vaccination and continued circulation of VSTs and NSTs, have been reported in Asian and African countries [33, 37, 38, 39, 41, 46].

When comparing the results of the above-mentioned studies conducted in Ukraine over time [47-52], it should be noted that, in the absence of vaccine implementation, a substantial decline in *Spn* carriage occurred (approximately 6.6-fold overall, 6-fold among children in organized groups, and 4-7.7-fold among non-organized children). The number of circulating *Spn* serotypes also decreased. In particular, circulation of such PCV13 VSTs as 3, 5, 14, and 19A was no longer detected, nor was serotype 6C, which is antigenically related to VST 6A. That is, this positive change is not the result of the introduction of PCVs. We do not agree with the author's statement [52] that IPDs (meningitis, sepsis, pneumonia with bacteremia) are vaccine-preventable diseases that can be averted by vaccination of the respective age groups. This would be possible only if IPDs were caused exclusively by *Spn* serotypes included in PCVs. As demonstrated above, *Spn* undergoes continuous evolution, and increasing vaccine valency cannot halt this natural process aimed at preserving the microorganism as a species.

Taking into account the results of the analysis of *Spn* carriage in different countries worldwide, particularly its direct association with the risk of IPDs; the continuous shift of leading serotypes under vaccine pressure, which prompts an arguably ineffective expansion of PCV valency through inclusion of antigens of newly emerging serotypes; the marked decline in *Spn* carriage among children in Ukraine in the absence of routine vaccination; and the substantial increase in the proportion of NESp (49%) among them, against which vaccination is ineffective, we consider it appropriate for Ukraine to recommend PCVs only for high-risk groups, using vaccines with the highest available valency, as the most effective and economically justified strategy for the prevention of IPDs in the country.

## CONCLUSIONS

Based on our analysis of *Spn* circulation among healthy individuals against the background of PCV use in national immunization schedules in different countries in dynamics, it should be emphasized that the impact of vaccination on *Spn* carriage was most pronounced in the first years following PCV introduction. Subsequently, effectiveness declined due to replacement of VSTs by newly emerging and epidemiologically relevant serotypes, as well as increased circulation of NESp with acquisition

of invasive properties. Across different regions, these changes were accompanied by varying degrees of AMR *Spn*, with a tendency toward its increase driven by NSTs and NESp, along with differences in circulating VST and NST serotypes and a growing proportion of NESp. This necessitates reconsideration of general recommendations aimed at universal PCV implementation. Each country should conduct an assessment of its epidemiological situation, including the degree of concordance between circulating *Spn* serotypes and the VSTs included in the vaccines planned for use. It is essential to take into account the proportion of NESp among isolates, which significantly affects VE, as well as the anticipated shifts in serotype distribution following vaccine introduction, particularly VST replacement. Therefore, given the high VE limited primarily to VSTs, in our opinion, for countries with moderate *Spn* circulation, the most optimal strategy is vaccination of high-risk groups with PCVs of the highest available valency. This applies to medical, age-related, and epidemiological risk groups. Such an approach would protect those at greatest risk from *Spn*, help restrain rapid shifts in predominant serotypes, and reduce the incidence of IPDs.

**The prospect of further research.** Further research, particularly in Ukraine, should be directed towards the monitoring of IPD with the identification of the leading etiological serotypes of *Spn* and their AMR.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL REQUIREMENTS

The conducted systematic review used open public data sources published in peer-reviewed scientific publications, Ukrainian medical journals, and on the official websites (WHO, CDC, ECDC), therefore ethical approval is not required. No element of the work contains plagiarism or fabrication of data. All sources of information are appropriately cited and properly formatted.

## FUNDING AND CONFLICT OF INTEREST

The study did not receive external funding. The authors of the manuscript deliberately declare that there is no actual or potential conflict of interest in the conduct of the research, authorship, and publication of this article.

**Declaration of the use of generative AI in manuscript preparation.** The authors of the manuscript consciously certify that in the process of conducting the research and preparing this manuscript, no artificial intelligence was used for text generation, data analysis, or final editing. All stages of the work were performed exclusively by the authors.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Zadorozhna V. I.<sup>A, B, D, F</sup>

Vynnyk N. P.<sup>A, B, D</sup>

Serheieva T. A.<sup>B, D, E</sup>

## REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. (2024, September 9). Pneumococcal disease surveillance and trends. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/php/surveillance/index.html>
- Zadorozhna, V. I., Vynnyk, N. P., Serheieva, T. A., & Gerilovich, A. P. (2026). Pneumococcal infection and its vaccine control. *One Health Journal*, 4(I), 5-30. <https://doi.org/10.31073/onehealthjournal2026-I-01>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2025, January 14). Invasive pneumococcal disease – Annual epidemiological report for 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2022>
- Garcia Quesada, M., Peterson, M. E., Bennett, J. C., Hayford, K., Zeger, S. L., Yang, Y., Hetrich, M. K., Feikin, D. R., Cohen, A. L., von Gottberg, A., van der Linden, M., van Sorge, N. M., de Oliveira, L. H., de Miguel, S., Yildirim, I., Vestheim, D. F., Verani, J. R., Varon, E., Valentiner-Branth, P., Tzanakaki, G., ... PSERENADE Team (2025). Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 25(4), 445-456. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00588-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00588-7)
- Chen, C., Cervero Liceras, F., Flasche, S., Sidharta, S., Yoong, J., Sundaram, N., & Jit, M. (2019). Effect and cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination: a global modelling analysis. *The Lancet. Global health*, 7(1), e58-e67. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30422-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30422-4)
- Dadonaite, B. (2019). Pneumonia – no child should die from a disease we can prevent [Online resource; archived February 11, 2026]. *Our World in Data*. <https://archive.ourworldindata.org/20260211-174736/child-deaths-from-pneumonia.html>
- Bogaert, D. (2014). ISPPD-0550 pneumococcal colonization and carriage: Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and the respiratory microbiome in relation to respiratory health. In *Pneumococcal colonization and carriage* (pp. 5-60). *Pneumonia*, 3. <https://doi.org/10.1007/BF03399438>
- Cremers, A. J. H., Zomer, A. L., Gritzfeld, J. F., Gritzfeld, J. F., Ferwerda, J. G., van Hijum, S. A. F. T., de Jonge, M. I., Klugman, K. P., Boekhorst, J., Timmerman, H. M., Gordon, S. B. & Hermans P. W. M. (2014). The adult nasopharyngeal microbiome as a determinant of pneumococcal carriage. In *Pneumococcal colonization and carriage* (pp. 5-60). *Pneumonia*, 3. <https://doi.org/10.1007/BF03399438>
- Biesbroek, G., Trzcinski, K., Wang, X., Keijsers, B. J. F., Veenhoven, R. H., Sanders, E.A.M. & Bogaert, D. (2014) ISPPD-0385 Pneumococcal Colonization and Carriage: Co-occurrence patterns of streptococcus pneumoniae serotypes with other microbial inhabitants of the nasopharynx in children Pneumococcal colonization and carriage. In *Pneumococcal colonization and carriage* (pp. сторінки). *Pneumonia*, 3. <https://doi.org/10.1007/BF03399438>
- Neal, E. F. G., Chan, J., Nguyen, C. D., & Russell, F. M. (2022). Factors associated with pneumococcal nasopharyngeal carriage: A systematic review. *PLOS global public health*, 2(4), e0000327. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000327>
- Satzke, C., Turner, P., Virolainen-Julkunen, A., Adrian, P. V., Antonio, M., Hare, K. M., Henao-Restrepo, A. M., Leach, A. J., Klugman, K. P., Porter, B. D., Sá-Leão, R., Scott, J. A., Nohynek, H., O'Brien, K. L., & WHO Pneumococcal Carriage Working Group (2013). Standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*: updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. *Vaccine*, 32(1), 165-179. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.062>
- Turner, P., Sá-Leão, R., Greenhill, A., Leach, A., & Satzke, C. (2022). World Health Organization (WHO) Standard Methods for Pneumococcal Carriage Studies. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 75(5), 924-925. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac221>
- Ganaie, F., Branche, A. R., Peasley, M., Rosch, J. W., & Nahm, M. H. (2022). Effect of Oral Streptococci Expressing Pneumococcus-like Cross-Reactive Capsule Types on World Health Organization Recommended Pneumococcal Carriage Detection Procedure. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 75(4), 647-656. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1003>
- Varon, E., & Cohen, R. (2019). Novel insights into pneumococcal lineages in the vaccine era. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(7), 679-681. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30292-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30292-0)
- Wróbel-Pawelczyk, I., Ronkiewicz, P., Wanke-Rytt, M., Rykowska, D., Górska-Kot, A., Włodkowska, K., Topczewska-Cabanek, A., Jackowska, T., Chruszcz, J., Marchut, W., Mastalerz-Migas, A., Korzeniewski, K., GIL Study Team, Skoczyńska, A., & Trzciniński, K. (2022). Pneumococcal carriage in unvaccinated children at the time of vaccine implementation into the national immunization

- program in Poland. *Scientific reports*, 12(1), 5858. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09488-z>
16. Vesikari, T., Forsten, A., Seppä, I., Kaijalainen, T., Puumalainen, T., Soininen, A., Traskine, M., Lommel, P., Schoonbroodt, S., Hezareh, M., Moreira, M., Borys, D., & Schuerman, L. (2016). Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus influenzae Protein D-Conjugated Vaccine (PHiD-CV) Against Carriage and Acute Otitis Media-A Double-Blind Randomized Clinical Trial in Finland. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 5(3), 237-248. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw010>
  17. Sings, H. L. & Isturiz, R. (2017) Response to Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus influenzae Protein D-Conjugated Vaccine (PHiD-CV) Against Carriage and Acute Otitis Media-A Double-Blind Randomized Clinical Trial in Finland. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6(1), 109-110. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw074>
  18. van Hoek, A. J., Sheppard, C. L., Andrews, N. J., Waight, P. A., Slack, M. P., Harrison, T. G., Ladhani, S. N., & Miller, E. (2014). Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*, 32(34), 4349-4355. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.017>
  19. Krajcar, N., Trkulja, V., Butić, I., Tešović, G., & Pneumococcal CROcarriage Study Group (2025). Impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) on pneumococcal carriage in healthy children and children with acute otitis media and pneumonia: emergence of serotypes 3, 6C and 19A in Croatia. *Vaccine*, 50, 126848. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.126848>
  20. Grivea, I. N., Priftis, K. N., Giotas, A., Kotzia, D., Tsantouli, A. G., Douros, K., Michoula, A. N., & Syrogiannopoulos, G. A. (2014). Dynamics of pneumococcal carriage among day-care center attendees during the transition from the 7-valent to the higher-valent pneumococcal conjugate vaccines in Greece. *Vaccine*, 32(48), 6513-6520. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.016>
  21. Candeias, C., Almeida, S. T., Paulo, A. C., Simões, A. S., Ferreira, B., Cruz, A. R., Queirós, M., Touret, T., Brito-Avô, A., de Lencastre, H., & Sá-Leão, R. (2024). Streptococcus pneumoniae carriage, serotypes, genotypes, and antimicrobial resistance trends among children in Portugal, after introduction of PCV13 in National Immunization Program: A cross-sectional study. *Vaccine*, 42(22), 126219. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126219>
  22. Kanık Yüksek, S., Tezer, H., Gülhan, B., Özkaya Parlakay, A., Güldemir, D., Coskun-Ari, F. F., Bedir Demirdağ, T., Kara Uzun, A., Kızılgün, M., Solmaz, S., Kılıç, S., Yalınay Çırak, M., & Baran Aksakal, F. N. (2020). Nasopharyngeal pneumococcal carriage in healthy Turkish children after 13-valent conjugated pneumococcal vaccine implementation in the national immunization program. *Journal of infection and public health*, 13(2), 266-274. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.10.009>
  23. Ceyhan, M., Karadag-Oncel, E., Hascelik, G., Ustundag, G., Gurbuz, V., Samlioglu, P., Yilmaz, N., Ozsurekci, Y., Yilmaz, E., Aykac, K., Oz, F. N., Uzum, O., Orsdemir-Hortu, H., Tanir, G., Yilmaz-Ciftoglan, D., & Kurugol, Z. (2021). Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in healthy children aged less than five years. *Vaccine*, 39(15), 2041-2047. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.028>
  24. Kizil, M. C., Kilic, O., Kara, Y., Kaya, M., Karbuç, A., Iseri Nepesov, M., Ciftci, E., Ozdemir, H., Oz, F. N., Kurugol, Z., Celebi, S., Cetin, B. S., Yilmaz, D., Dinleyici, M., Kizmaz Isancli, D., Kilicaslan, O., Sezer Yamanel, R. G., Inceli, B. H., Penezoglu, D. N., Dortkardesler, B., ... Dinleyici, E. C. (2026). Nasopharyngeal pneumococcal carriage and serotype landscape in children, adolescents and young adults in Türkiye. *European journal of pediatrics*, 185(2), 96. <https://doi.org/10.1007/s00431-026-06744-6>
  25. Kaur, R., Casey, J. R., & Pichichero, M. E. (2016). Emerging Streptococcus pneumoniae Strains Colonizing the Nasopharynx in Children After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Comparison to the 7-valent Era, 2006-2015. *The Pediatric infectious disease journal*, 35(8), 901-906. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001206>
  26. Desai, A. P., Sharma, D., Crispell, E. K., Baughman, W., Thomas, S., Tunali, A., Sherwood, L., Zmitrovich, A., Jerris, R., Satola, S. W., Beall, B., Moore, M. R., Jain, S., & Farley, M. M. (2015). Decline in Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage of Vaccine Serotypes After the Introduction of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children in Atlanta, Georgia. *The Pediatric infectious disease journal*, 34(11), 1168-1174. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000849>
  27. Olarte, L., Kaplan, S. L., Barson, W. J., Romero, J. R., Lin, P. L., Tan, T. Q., Hoffman, J. A., Bradley, J. S., Givner, L. B., Mason, E. O., & Hultén, K. G. (2017). Emergence of Multidrug-Resistant Pneumococcal Serotype 35B among Children in the United States. *Journal of clinical microbiology*, 55(3), 724-734. <https://doi.org/10.1128/JCM.01778-16>
  28. Dunne, E. M., Carville, K., Riley, T. V., Bowman, J., Leach, A. J., Cripps, A. W., Murphy, D., Jacoby, P., Lehmann, D., & Kalgoorlie Otitis Media Research Project Team (2016). Aboriginal and non-Aboriginal children in Western Australia carry different serotypes

- of pneumococci with different antimicrobial susceptibility profiles. *Pneumonia (Nathan Qld.)*, 8, 15. <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0015-9>
29. Collins, D. A., Hoskins, A., Snelling, T., Senasinghe, K., Bowman, J., Stemberger, N. A., Leach, A. J., & Lehmann, D. (2017). Predictors of pneumococcal carriage and the effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in the Western Australian Aboriginal population. *Pneumonia (Nathan Qld.)*, 9, 14. <https://doi.org/10.1186/s41479-017-0038-x>
  30. Nisar, M. I., Nayani, K., Akhund, T., Riaz, A., Irfan, O., Shakoor, S., Muneer, S., Muslim, S., Hotwani, A., Kabir, F., Whitney, C., Kim, L., Srinivasan, V., Ali, A., Zaidi, A. K. M., & Jehan, F. (2018). Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children under 5 years of age before introduction of pneumococcal vaccine (PCV10) in urban and rural districts in Pakistan. *BMC infectious diseases*, 18(1), 672. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3608-5>
  31. Nisar, M. I., Jehan, F., Shahid, S., Ahmed, S., Shakoor, S., Kabir, F., Hotwani, A., Muneer, S., Khalid, F., Muhammad, S., Althouse, B. M., Hu, H., Whitney, C. G., Ali, A., Zaidi, A. K. M., Omer, S. B., & Iqbal, N. (2022). Serotype-specific effectiveness against pneumococcal carriage and serotype replacement after ten-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV10) introduction in Pakistan. *PloS one*, 17(1), e0262466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262466>
  32. Iqbal, I., Shahid, S., Kanwar, S., Kabir, F., Umrani, F., Ahmed, S., Khan, W., Qazi, M. F., Aziz, F., Muneer, S., Kalam, A., Hotwani, A., Mehmood, J., Qureshi, A. K., Hasan, Z., Shakoor, S., Mirza, S., McGee, L., Lo, S. W., Kumar, N., ... Nisar, M. I. (2024). Pneumococcal carriage and changes in serotype distribution post- PCV13 introduction in children in Matiari, Pakistan. *Vaccine*, 42(23), 126238. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126238>
  33. Safari, D., Daningrat, W. O. D., Milucky, J. L., Khoeri, M. M., Paramaiswari, W. T., Tafroji, W., Salsabila, K., Winarti, Y., Soebandrio, A., Hadinegoro, S. R., Prayitno, A., Childs, L., Pimenta, F. C., Carvalho, M. D. G., & Pilishvili, T. (2024). Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children <5 years of age in Indonesia prior to pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PloS one*, 19(1), e0297041. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297041>
  34. Shi, G., Li, H., Guo, L., Yuan, L., Chen, J., Li, B., Gou, J., Yin, W., Luo, S., Ti, J., Duan, M., Cao, F., Xu, X., & Wang, B. (2025). Baseline Analysis of Serotype-Specific IgG Antibody Levels for 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Chinese Individuals: A Multicenter Retrospective Study. *Vaccines*, 13(8), 847. <https://doi.org/10.3390/vaccines13080847>
  35. Chan, K. C., Subramanian, R., Chong, P., Nelson, E. A., Lam, H. S., Li, A. M., & Ip, M. (2016). Pneumococcal carriage in young children after introduction of PCV13 in Hong Kong. *Vaccine*, 34(33), 3867-3874. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.047>
  36. Choe, Y. J., Lee, H. J., Lee, H., Oh, C. E., Cho, E. Y., Choi, J. H., Kang, H. M., Yoon, I. A., Jung, H. J., & Choi, E. H. (2016). Emergence of antibiotic-resistant non-vaccine serotype pneumococci in nasopharyngeal carriage in children after the use of extended-valency pneumococcal conjugate vaccines in Korea. *Vaccine*, 34(40), 4771-4776. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.030>
  37. Lee, J., Kim, K. H., Jo, D. S., Ma, S. H., Kim, J. H., Kim, C. S., Kim, H. M., & Kang, J. H. (2020). A longitudinal hospital-based epidemiology study to assess acute otitis media incidence and nasopharyngeal carriage in Korean children up to 24 months. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 16(12), 3090-3097. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1748978>
  38. Verani, J. R., Omondi, D., Odoyo, A., Odiembo, H., Ouma, A., Ngambi, J., Aol, G., Audi, A., Kiplangat, S., Agumba, N., Munywoki, P. K., Onyango, C., Hunsperger, E., Farrar, J. L., Kim, L., Kobayashi, M., Breiman, R. F., Pimenta, F. C., da Gloria Carvalho, M., Lessa, F. C., ... Bigogo, G. (2024). Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Kenya: Nasopharyngeal carriage among children in a rural and an urban site six years after introduction. *Vaccine*, 42(25), 126120. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.07.021>
  39. Kahn, R., Moiane, B., Lessa, F. C., Massora, S., Mabombo, V., Chauque, A., Tembe, N., Mucavele, H., Whitney, C. G., Saco, C., Matsinhe, G., Pimenta, F. C., da Gloria Carvalho, M., Sigauque, B., & Verani, J. (2025). Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children and their household members in southern Mozambique five years after PCV10 introduction. *Vaccine*, 47, 126691. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126691>
  40. Mohammed, F. A., Sarkar, R., Ayele, F., & Urgesa, K. (2025). Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, its associated factors, and antimicrobial susceptibility patterns among school children in Babile district, eastern Ethiopia. *PloS one*, 20(12), e0337950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0337950>
  41. Roca, A., Bojang, A., Bottomley, C., Gladstone, R. A., Adetifa, J. U., Egere, U., Burr, S., Antonio, M., Bentley, S., Kampmann, B., & Pneumo13 Study Group (2015). Effect on nasopharyngeal pneumococcal carriage of replacing PCV7 with PCV13 in the Expanded Programme of Immunization in The Gambia. *Vaccine*, 33(51), 7144-7151. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.012>

42. Usuf, E., Bottomley, C., Bojang, E., Cox, I., Bojang, A., Gladstone, R., Kampmann, B., Hill, P. C., & Roca, A. (2019). Persistence of Nasopharyngeal Pneumococcal Vaccine Serotypes and Increase of Nonvaccine Serotypes Among Vaccinated Infants and Their Mothers 5 Years After Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 in The Gambia. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(9), 1512-1521. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy726>
43. Osei, I., Mendy, E., van Zandvoort, K., Sarwar, G., Nuredin, I. M., Bruce, J., Barjo, O., Molfa, M., Salaudeen, R., Greenwood, B., Flasche, S., & Mackenzie, G. A. (2025). Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage in rural Gambia 10 years after its introduction: A population-based cross-sectional study. *Vaccine*, 56, 127181. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127181>
44. Osei, I., Mendy, E., van Zandvoort, K., Jobe, O., Sarwar, G., Mohammed, N. I., Bruce, J., Barjo, O., Molfa, M., Salaudeen, R., Greenwood, B., Flasche, S., & Mackenzie, G. A. (2025). Identification of age-group reservoirs for persistent vaccine-type pneumococcal carriage in rural Gambia. *Pneumonia (Nathan Qld.)*, 17(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s41479-025-00176-w>
45. Heinsbroek, E., Tafatatha, T., Phiri, A., Swarthout, T. D., Alaerts, M., Crampin, A. C., Chisambo, C., Mwiba, O., Read, J. M., & French, N. (2018). Pneumococcal carriage in households in Karonga District, Malawi, before and after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine*, 36(48), 7369-7376. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.021>
46. Njuma Libwea, J., Gröndahl-Yli-Hannuksela, K., Kobela, M., Toropainen, M., Nyholm, O., Ndombo, P. K., Koulla-Shiro, S., Nohynek, H., Nuorti, J. P., Vuopio, J., & Palmu, A. A. (2020). Prevalence of pneumococcal nasopharyngeal colonization and serotypes circulating in Cameroonian children after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 98, 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.048>
47. Chernysheva, L. I., Hilfanova, A. M., Bondarenko, A. V., Yanovska, V. V., & Glushkevich, T. H. (2014). Nazofarynhealne nosiistvo Streptococcus pneumoniae u vykhovantsiv budynkiv dytyny: serotypovyi repertuar ta chutlyvist do antimikrobnykh preparativ [Nazopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in children's homes: Serotype repertoire and antimicrobial susceptibility]. *Zdorov'ye rebenka*, 6(57), 9-14.
48. Chernysheva, L. I., Hilfanova, A. M., Bondarenko, A. V., Yakimovich, S. A., Rabosh, O. V., Yanovska, V. V., & Glushkevich, T. H. (2014). Rozpodil serotypiv Streptococcus pneumoniae pry nazofarynhealnomu nosiistvi u zdorovykh ditei vikom vid 6 misiatsiv do 5 rokiv v Ukraini [Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae in nasopharyngeal carriage among healthy children aged 6 months to 5 years in Ukraine]. *Sovremennaya pediatriya*, 4(60), 77-83. <https://doi.org/10.15574/SP.2014.60.77>
49. Chernysheva, L. I., Hilfanova, A. M., Bondarenko, A. V., Yakimovich, S. A., Rabosh, O. V., Yanovska, V. V., Glushkevich, T. H., Limar, T. V., Pomaz, H. M., & Vlasenko, N. O. (2014). Vliyanie rannej socialnoj aktivnosti na nazofaryngealnoe nositelstvo S. pneumoniae i raspredelenie serotypov pnevmokokka u detej pervykh pyati let zhizni [Influence of early social activity on nasopharyngeal carriage and pneumococcal serotype distribution in children during the first five years of life]. *Sovremennaya pediatriya*, 2(58), 58-63. <https://doi.org/10.15574/SP.2014.58.58>
50. Chernysheva, L. I., Hilfanova, A. M., Bondarenko, A. V., Yanovska, V. V., Glushkevich, T. H., & Yakimovich, S. A. (2016). Serotypy pnevmokokiv pry nazofarynhealnomu nosiistvi ta meninhitakh, yikh chutlyvist do antybiotyky u ditei [Pneumococcal serotypes in nasopharyngeal carriage and meningitis, and their antibiotic susceptibility in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 6, 68-74. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped\\_2016\\_6\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2016_6_15)
51. Chernysheva, L. I., Hilfanova, A. M., Bondarenko, A. V., Yanovska, V. V., Glushkevich, T. H., & Yakimovich, S. A. (2018). Problemy likuvannia ta profilaktyky pnevmokokovoi infektsii v ditei [Problems of treatment and prevention of pneumococcal infection in children]. *Aktualna infektolohiya*, 6(4), 28-33. <https://mif-ua.com/archive/article/46484>
52. Volokha, A. P. (2025). Yak zminiuvavsia serotypovyi peizazh pnevmokokiv u ditei v Ukraini [How the serotype landscape of pneumococci in children changed in Ukraine]. *Zdorov'ya Ukrainy: medychna hazeta*, 3(79), 25. <https://health-ua.com/pediatrics/vaknaciia/80755-iak-zminiuvavsia-serotipovii-peizaz-pnevmokokiv-u-ditei-v-ukrayini>

## Резюме

### НОСІЙСТВО ПНЕВМОКОКІВ У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ ЯК ПОКАЗНИК ЕВОЛЮЦІЇ ЦИХ ПАТОГЕНІВ НА ТЛІ ВИКОРИСТАННЯ ПНЕВМОКОКОВИХ КОН'ЮГОВАНИХ ВАКЦИН

Вікторія І. Задорожна, Наталія П. Винник, Тетяна А. Сергеева

Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

**Вступ.** Використання пневмококових кон'югованих вакцин (PCV) розпочалося в усьому світі на початку 2000-х років, і багато країн включили їх до національних програм імунізації. PCV виявилися ефективними проти тих серотипів пневмококів (*S. pneumoniae*, *Spn*), які входили до складу вакцин, що призвело до зниження захворюваності на інвазивні пневмококові захворювання (IPD) та інтенсивності циркуляції *Spn* серед здорових осіб протягом перших років після впровадження вакцинації.

**Мета.** Аналіз особливостей циркуляції *Spn* на тлі широкого застосування PCV, подальших тенденцій змін їх серотипів та ефективності вакцинації (ЕВ) для оптимізації її стратегії.

**Матеріали та методи.** У цьому ретроспективному епідеміологічному огляді було використано систематичний аналіз літератури за 2010-2020-ті роки для вивчення глобальних тенденцій IPD, носійства *Spn*, розподілу серотипів *Spn*, ЕВ та появи нових домінуючих серотипів до та після впровадження PCV.

**Результати.** Аналіз глобальної ситуації демонструє динаміку змін носійства *Spn* серед здорових дітей, еволюцію серотипів *Spn* під тиском вакцини, поступове зниження ЕВ та постійне збільшення валентності використовуваних PCV. Представлено дані з України, де PCV не включені до національної програми імунізації; тим не менш, за останні 10 років також спостерігається різке зниження носійства *Spn* (~6,6 рази), та зменшення кількості циркулюючих серотипів *Spn*. Зокрема, не виявлено циркуляції вакцинних серотипів PCV13 3, 5, 14 та 19А, а також серотипу 6С, який антигенно споріднений із вакцинним серотипом 6А. У той же час, кількість некапсульованих *Spn*, які зараз визнані етіологічними агентами IPD, у носоглотці дітей збільшилася в 4,5 рази, що підкреслює необхідність враховувати як інкапсульовані, так і некапсульовані *Spn* при прогнозуванні майбутньої ЕВ.

**Висновки.** Враховуючи високу ефективність PCV лише проти вакцинних серотипів, у країнах з помірною циркуляцією *Spn* найоптимальнішою стратегією є вакцинація медичних, вікових та епідемічних груп ризику з використанням PCV з найвищою валентністю. Окрім захисту цих груп ризику від вакцинних серотипів, цей підхід може допомогти запобігти їх заміні іншими серотипами *Spn*.

**Ключові слова:** пневмококи, некапсульні пневмококи, носійство пневмококів, інвазивні пневмококові хвороби, пневмококові кон'юговані вакцини

Received: 19.12.2025

Accepted: 3.02.2026