

Патологія



Том 23, № 1(66), січень – квітень 2026 р.

ISSN (print): 2306-8027. ISSN (online): 2310-1237

<https://pat.zsmu.edu.ua>

Науково-практичний журнал
Видавець: Запорізький державний
медико-фармацевтичний університет
Код ЄДРПОУ: 45030873
DOI prefix: 10.14739/2306-8027

Заснований у жовтні 2004 р. Виходить один раз на 4 місяці.
Ідентифікатор медіа R30-01125, згідно з рішенням
Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення
від 27.07.2023 № 598

Атестований як наукове фахове видання України категорії «А»,
в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук
та ступеня доктора філософії
Галузь знань – охорона здоров'я (22).
Спеціальності: стоматологія – 221, медицина – 222,
технології медичної діагностики та лікування – 224,
педіатрія – 228 (наказ МОН України від 25.10.2023 № 1309)

Журнал включений до Web of Science Core Collection, Scopus,
ROAD (Франція), DOAJ, Google Scholar, WorldCat (США), OUCI
(Україна), Ulrich's Periodicals Directory (США) та інших міжнародних
наукометричних баз даних

Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою
Double-blind. Ліцензія [Creative Commons CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМФУ,
протокол від 21.04.2026 р. № 9

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу О. С. Савеленко
Технічний редактор Ю. В. Полупан

Адреса редакції та видавця:



Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
б-р Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
тел. (38061) 233 02 34



editorial@zsmu.edu.ua



<https://pat.zsmu.edu.ua>

Головний редактор професор В. О. Туманський

Заступник головного редактора професор М. Ю. Колесник

Відповідальний секретар професор С. В. Павлов

Редакційна колегія

проф. А. В. Абрамов (Запоріжжя)
проф. С. Д. Варжапетян (Запоріжжя)
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)
проф. Л. Л. Воронцова (Запоріжжя)
проф. С. І. Воротинцев (Запоріжжя)
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. С. Г. Гичка (Київ)
проф. А. І. Гоженко (Одеса)
проф. М. Л. Головаха (Запоріжжя)
проф. С. М. Гриценко (Запоріжжя)
проф. І. С. Давиденко (Чернівці)
проф. О. О. Дядик (Київ)
проф. М. Єлень (Вроцлав, Польща)
проф. С. М. Завгородній (Запоріжжя)
чл.-кор. НАМН України, проф. Т. Д. Задорожна (Київ)
проф. К. Д. Захаровські (Франкфурт, ФРН)
проф. А. В. Клименко (Запоріжжя)
проф. С. М. Коваль (Харків)
проф. О. О. Ковальов (Запоріжжя)
проф. Марта Коен (Шеффілд, Велика Британія)
проф. Д. Контогеоргос (Афіни, Греція)
проф. Д. А. Лашкул (Запоріжжя)
проф. Г. О. Леженко (Запоріжжя)
проф. О. М. Міщенко (Запоріжжя)
проф. Н. С. Михайловська (Запоріжжя)
проф. О. Є. Пашкова (Запоріжжя)
проф. Ю. О. Поспішіль (Львів)
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. О. Г. Резніков (Київ)
академік НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. А. М. Романенко (Київ)
проф. А. М. Романюк (Суми)
проф. О. В. Рябоконь (Запоріжжя)
чл.-кор. НАН України, проф. Г. Г. Скібо (Київ)
проф. І. В. Сорокіна (Харків)
проф. С. І. Тertiшний (Запоріжжя)
проф. О. В. Усачова (Запоріжжя)
д.м.н. Яна Чігай (Кишинів, Молдова)
проф. М. А. Шишкін (Запоріжжя)
проф. І. С. Шпонька (Дніпро)

Pathologia

Volume 23, Issue 1, January – April 2026

Scientific Medical Journal. Publisher Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.
ISSN (print): 2306-8027. ISSN (online): 2310-1237

Pathologia (established in October 2004) is the official journal of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University and is published 3 times a year. The Journal publishes peer-reviewed, original articles related and reviews to the science of pathology. The Journal welcomes investigative studies on anatomical pathology, cytopathology, experimental pathology, forensic pathology and morbid anatomy, genetics, haematology, immunology and immunopathology, microbiology and molecular pathology. In determining content, the primary considerations are excellence, relevance and novelty.

Experimental studies must include a statement that the experimental protocol and informed consent procedure were in compliance with the Helsinki Convention and were approved by the relevant local ethics committee.

Specific subject of publication: Medical science, Pathology, Diagnostics, Cytology. Submit papers are peer-reviewed.

The journal is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license .

Indexing: Web of Science Core Collection, Scopus, CROSSREF (USA), ROAD (France), DOAJ (Directory of Open Access Journals), Google Scholar, WorldCat (USA), OUCI (Open Ukrainian Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory (USA)

Editorial office: Maria Prymachenko blvd, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE.

E-mail: editorial@zsmu.edu.ua

Editor-in-Chief

V. O. Tumanskyi
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

M. Yu. Kolesnyk
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Executive secretary

S. V. Pavlov
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Editorial Board

A. V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
Jana Chihai (Chisinau, Moldova)
Marta Cohen (Sheffield, UK)
I. S. Davydenko (Chernivtsi, Ukraine)
O. O. Dyadyk (Kyiv, Ukraine)
A. I. Gozhenko (Odesa, Ukraine)
S. H. Gychka (Kyiv, Ukraine)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Hrytsenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Jeleń (Wroclaw, Poland)
A. V. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Koval (Kharkiv, Ukraine)
O. O. Kovalov (Zaporizhzhia, Ukraine)
G. Kontogeorgos (Athens, Greece)
D. A. Lashkul (Zaporizhzhia, Ukraine)
H. O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. M. Mishchenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
N. S. Mykhailovska (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. Ye. Pashkova (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yu. O. Pospishil (Lviv, Ukraine)
O. H. Reznikov (Kyiv, Ukraine)
O. V. Riabokon (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. M. Romanenko (Kyiv, Ukraine)
A. M. Romaniuk (Sumy, Ukraine)
I. S. Shponka (Dnipro, Ukraine)
M. A. Shyshkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
H. H. Skibo (Kyiv, Ukraine)
I. V. Sorokina (Kharkiv, Ukraine)
S. I. Tertyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Usachova (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. D. Varzhapetian (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
L. L. Vorontsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. I. Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)
K. D. Zacharowski (Frankfurt, Germany)
T. D. Zadorozhna (Kyiv, Ukraine)
S. M. Zavhorodnii (Zaporizhzhia, Ukraine)

Оригінальні дослідження

- 5** Морфологічні зміни GFAP-астроцитів базального магноцелюлярного ядра головного мозку щурів як результат ранньої патогенетичної корекції колхіцин-індукованої нейродегенерації
Данукало М. В., Колесник Ю. М.
- 12** Ефективність триметазидину тривалої дії (80 мг) у комплексній антиангінальній фармакотерапії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією, за результатами українського дослідження GO-OD
Коваль О. А., Пархоменко О. М., Колесник М. Ю., Тихонова С. А.
- 22** Глюкозо-калієве відношення та тиск заклинювання в легневих капілярах як додаткові прогностичні маркери при ішемічній серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду
Лисенко В. А., Сиволап В. В., Воронцова Л. Л.
- 29** Особливості експресії PTEN, PAX-2 та PAX-8 у гіперпластичних процесах ендометрія та ендометріюїдних аденокарциномах тіла матки
Савченко П. В.
- 36** Зміни пародонтального мікробіоценозу у пацієнтів при комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту з локальним застосуванням рецепторного антагоніста IL-1ra
Дмитрієва О. О., Чертов С. О., Варжапетян С. Д.
- 42** Особливості колагеноутворення у гемато-тимусному бар'єрі при макросомії
Сорокіна І. В., Талапова П. С., Губіна-Вакулик Г. І., Плітень О. М., Калужина-Білецька О. В.
- 49** Рак гортаноглотки: порівняльний аналіз виживаності при хірургічних і нехірургічних алгоритмах лікування
Михайлюк П. І., Бойко В. В., Лозинський А. Я., Цибран С. С., Олексюк Г. А., Костишин І. Д., Крижанівська А. Є.

Огляди

- 56** Генотип людини та кишковий мікробіом: молекулярні механізми взаємодії в контексті концепції холобіонту
Кремзер О. О., Крайдашенко О. В., Крайдашенко О. О.

Клінічний випадок

- 62** Синовіальний хондроматоз коліна у молодій жінки: діагностичні та терапевтичні аспекти
Гіт Бхуян, Сандіп Хахларі, Анушміта Гогой
- 66** Плазмодитоїдний варіант раку сечового міхура – гістологічний фактор вкрай несприятливого прогнозу безрецидивної та канцер-специфічної виживаності при органозберігальному хірургічному лікуванні раку сечового міхура: клінічні спостереження за 4 хворими
Яковлев П. Г., Роша Л. Г.
- 76** Кардіальні міксомы з обструкцією камер серця: опис двох клінічних випадків і хірургічна тактика
Осауленко В. В., Губка В. О., Чмуй К. О., Наконечний С. Ю., Будагов Р. І., Авраменко Ю. М.
- 85** Ураження шлунково-кишкового тракту при системному мастоцитозі: клінічний випадок
Березницький Я. С., Сімонова О. В., Бойко Т. Й., Тузко Г. В., Лапсарь Г. С., Сімонова С. А.

Original research

- 5** Morphological changes of GFAP+ astrocytes in the basal magnocellular nucleus of the rat brain as a result of early pathogenetic correction of colchicine-induced neurodegeneration
Danukalo M. V., Kolesnyk Yu. M.
- 12** The efficacy of long-acting trimetazidine 80 mg in complex antianginal pharmacotherapy in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris according to the results of the Ukrainian GO-OD study
Koval O. A., Parkhomenko O. M., Kolesnyk M. Yu., Tykhonova S. A.
- 22** Glucose-potassium ratio and pulmonary capillary wedge pressure as complementary prognostic markers in ischemic heart failure with preserved ejection fraction
Lysenko V. A., Syvolap V. V., Vorontsova L. L.
- 29** Features of PTEN, PAX-2 and PAX-8 expression in endometrial hyperplastic processes and endometrioid adenocarcinomas of the uterine body
Savchenko P. V.
- 36** Changes in the periodontal microbiota in patients undergoing comprehensive treatment for chronic generalized periodontitis with an IL-1ra receptor antagonist
Dmytriieva O. O., Chertov S. O., Varzhapetian S. D.
- 42** Characteristics of collagenogenesis in the blood-thymus barrier of macrosomic fetuses
Sorokina I. V., Talapova P. S., Gubina-Vakulik G. I., Pliten O. M., Kaluzhyna-Biletska O. V.
- 49** Laryngopharyngeal cancer: comparative analysis of survival with surgical and non-surgical treatment algorithms
Mykhailiuk P. I., Boyko V. V., Lozynskyi A. Ya., Tsybran S. S., Oleksiuk H. A., Kostyshyn I. D., Kryzhanivska A. Ye.

Review

- 56** The human genome and the gut microbiome: molecular mechanisms of interaction in the context of the holobiont concept
Kremzer O. O., Kraidashenko O. V., Kraidashenko O. O.

Case report

- 62** Synovial chondromatosis in a young female knee: diagnostic and therapeutic insights
Geet Bhuyan, Sandeep Khakhlari, Anushmita Gogoi
- 66** Plasmacytoid variant of bladder cancer is a histological factor of extremely unfavorable prognosis of recurrence-free and cancer-specific survival in organ-preserving surgical treatment of bladder cancer: clinical observations of 4 patients
Yakovlev P. H., Rosha L. H.
- 76** Cardiac myxomas causing chamber obstruction: report of two clinical cases and surgical management
Osaulenko V. V., Hubka V. O., Chmul K. O., Nakonechnyi S. Yu., Budahov R. I., Avramenko Yu. M.
- 85** Gastrointestinal tract involvement in systemic mastocytosis: a clinical case
Bereznytskyi Ya. S., Simonova O. V., Boiko T. Y., Tuzko H. V., Lapsar H. S., Simonova S. A.

Морфологічні зміни GFAP⁺-астроцитів базального магноцелюлярного ядра головного мозку щурів як результат ранньої патогенетичної корекції колхіцин-індукованої нейродегенерації

М. В. Данукало^{id A-D}, Ю. М. Колесник^{id A,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – описати морфологічні особливості GFAP⁺-клітин у базальному магноцелюлярному ядрі (БМЯ) головного мозку експериментальних щурів за умов ранньої патогенетично обґрунтованої корекції цитиколіном, тіоцетамом і HSF-1 колхіцин-індукованої нейродегенерації.

Матеріали і методи. Під час дослідження 50 щурів-самців лінії Wistar поділили на 5 груп (n = 10): 1 – щури з інтрацеребровентрикулярним введенням (ІЦВ) 0,9 % NaCl (37 °C) (контроль); 2 – щури з ІЦВ колхіцину; 3 – ІЦВ колхіцину + корекція цитиколіном; 4 – ІЦВ колхіцину + корекція тіоцетамом; 5 – ІЦВ колхіцином + корекція HSF-1. Після 14 днів корекції тварин виводили з експерименту шляхом одномоментної декапітації під знеболюванням, після чого негайно діставали головний мозок для наступної стандартної гістологічної підготовки до імуофлуоресцентного дослідження GFAP⁺-клітин в БМЯ.

Результати. ІЦВ колхіцину (2 група) спричинило активацію GFAP⁺-клітин у БМЯ: їхня щільність збільшилася на 56,3 %, площа – на 254,5 %, експресія маркера – на 193,4 %, кількість відростків зменшилася на 75,0 %, а довжина збільшилася на 188,8 %. Застосування засобів для нейропротекції (групи 3–5) суттєво обмежило ці зміни порівняно з групою 2. Найбільшу ефективність мала корекція HSF-1, що асоціювалася зі зменшенням площі імунопозитивних клітин на 39,6 % та 56,2 %, рівня експресії GFAP – на 16,8 % та 45,6 % порівняно з цитиколіном і тіоцетамом відповідно. Застосування нейропротекторів запобігало різкому скороченню кількості відростків та їхньому патологічному подовженню.

Висновки. У базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних тварин на 14 добу після інтрацеребровентрикулярної ін'єкції колхіцину зафіксовано гіпертрофію, гіперплазію астроцитів із підвищеною експресією GFAP і зміною морфології відростків (подовження, зменшення кількості). Рання патогенетично обґрунтована корекція цитиколіном, тіоцетамом та HSF-1 достовірно знижує показники активації GFAP⁺-астроцитів (щільність, площа, експресія цитоскелетного протеїну) у базальному магноцелюлярному ядрі порівняно з нелікованими тваринами, однак ці параметри залишаються підвищеними щодо хібнооперованого контролю. У базальному магноцелюлярному ядрі нейропротективне втручання цитиколіном, тіоцетамом і HSF-1 запобігає виникненню патерну змін відростків, що характерні для щурів після інтрацеребровентрикулярної ін'єкції колхіцину, проте цей характер змін не відповідає показникам хібнооперованих тварин.

Ключові слова:

нейропротекція, щури, GFAP, головний мозок, нейрони, цитиколін, тіоцетам, HSF-1.

Патологія. 2026.

Т. 23, № 1(66).

С. 5-11

Morphological changes of GFAP⁺-astrocytes in the basal magnocellular nucleus of the rat brain as a result of early pathogenetic correction of colchicine-induced neurodegeneration

M. V. Danukalo, Yu. M. Kolesnyk

Aim. To describe the morphological features of GFAP-positive cells in the basal magnocellular nucleus (BMN) of the rat brain of experimental rats under conditions of early pathogenetically substantiated correction of colchicine-induced neurodegeneration using citicoline, thioctam, and HSF-1.

Materials and methods. Fifty male Wistar rats were divided into five groups (n = 10) as follows: group 1 – rats with intracerebroventricular (ICV) administration of 0.9 % NaCl (37 °C) (control); group 2 – rats with ICV administration of colchicine; group 3 – ICV colchicine followed by correction with citicoline; group 4 – ICV colchicine followed by correction with thioctam; group 5 – ICV colchicine followed by correction with HSF-1. After 14 days of correction, the animals were withdrawn from the experiment by single-stage decapitation under anesthesia, after which the brain was immediately removed for subsequent standard histological processing and immunofluorescent analysis of GFAP-positive cells in the BMN.

Results. Colchicine administration (Group 2) induced maximum astrocyte activation in the BMN: cell density increased by 56.3 %, area by 254.5 %, and GFAP expression by 193.4 %, while the number of processes decreased by 75.0 % and their length increased by 188.8 %. The administration of neuroprotective agents (groups 3–5) significantly limited these changes compared to untreated animals. HSF-1 correction demonstrated the highest efficacy, reducing cell area by 39.6 % and 56.2 %, and GFAP expression by 16.8 % and 45.6 % compared to the citicoline and thioctame groups, respectively. Furthermore, the therapy prevented the sharp reduction in process count and their pathological elongation.

Keywords:

neuroprotection, rats, GFAP, brain, neurons, citicoline, thioctam, HSF-1.

Pathologia.

2026;23(1):5-11

Conclusions. In the basal magnocellular nucleus of experimental animals, hypertrophy and hyperplasia of astrocytes with increased GFAP expression and altered process morphology (elongation and reduced number) were observed on day 14 after intracerebroventricular colchicine injection. Early pathogenetically substantiated correction with citicoline, thiocetam and HSF-1 significantly reduced the indicators of GFAP⁺ astrocyte activation (density, area, and cytoskeletal protein expression) in the basal magnocellular nucleus compared with untreated animals; however, these parameters remained elevated relative to sham-operated controls. In the basal magnocellular nucleus, neuroprotective intervention with citicoline, thiocetam, and HSF-1 prevented the development of process-related morphological patterns characteristic of rats following intracerebroventricular colchicine injection, although the resulting changes did not reach the levels observed in sham-operated animals.

Одна з поширених моделей для відтворення цілого комплексу патологічних процесів, що супроводжують нейродегенеративні стани, реалізується інтрацеребровентрикулярним введенням (ІЦВ) низьких доз колхіцину [1]. Цей алкалоїд пошкоджує аксональний транспорт, спричиняючи розвиток оксидативного стресу та нейрозапалення, ураження синаптичної передачі, формування мітохондріальної дисфункції та порушення протеостазу [2,3].

В експерименті на тваринах такий спосіб відтворення нейрональної загибелі клінічно супроводжується втратою здатності до навчання і погіршенням показників тестів у лабіринтах [4]. Саме тому колхіцин-індуковану нейродеструкцію визначають як модель спорадичної деменції альцгеймерівського типу [5].

Важливою ланкою патогенезу виникнення та прогресування когнітивних розладів і експериментальних тварин, які зазнали впливу у межах застосування цієї моделі, й у хворих на вік-асоційовані нейродегенеративні хвороби (хвороба Альцгеймера, Паркінсона) є холінергічна дисфункція кори мозку. В її основі – масивна загибель нейронів базального магноцелюлярного ядра (БМЯ) як ключового джерела ацетилхоліну в неокортексі [6]. Із застосуванням методів нейровізуалізації головного мозку людей показано, що дегенеративні зміни в цій структурі починають виникати ще на доклінічному етапі розвитку деменції [7]. Відтак, дослідження механізмів загибелі нейронів БМЯ є важливим біомедичним завданням, оскільки максимальне збереження його клітинної популяції створює підґрунтя для відновлення холінергічного дефіциту кори головного мозку та сприяє покращенню когнітивних властивостей [8].

Показано також, що нейрональна деструкція, що спричинена ІЦВ колхіцину (як і при низці названих нейродегенеративних хвороб), асоціюється з вираженою активацією астроглії [9,10,11]. Останні, як відомо, є важливими клітинами, що забезпечують нейрони енергетичними ресурсами, сприяють адекватній синаптичній передачі, беруть участь у підтримці водно-електролітного балансу в інтерстиції мозку [12,13,14,15].

Отже, їхній протекторний потенціал для нейронів безсумнівний, але, зважаючи на сучасні дані щодо транскриптомних профілів, визначають також нейротоксичний фенотип астроцитів (так званий А1-фенотип), що характеризуються продукцією прозапальних цитокінів і можуть поглиблювати нейродеструкцію [16]. Ба більше, A. Kisucká et al. показали хронологічний аспект активації різних підтипів астроцитів на прикладі травми спинного мозку. Дослідники встановили, що протягом першого тижня більше активуються гени прозапальних А1-астроцитів, а експресія генів і білків, що

характеризують протизапальний і нейропротекторний фенотип А2-клітин, починає переважати вже на другому тижні після експериментальної травми. Науковці підсумували, що після дії пошкоджувального агента часовий фактор є критичним для модуляції реактивних астроцитів у їхніх нейропротекторних фенотипах [17].

Незважаючи на те, що застосування геномних і протеомних методик стає поширенішим, рутинне морфологічне оцінювання астроцитарної відповіді на дію пошкоджувальних факторів у мозку лишається актуальним і доповнює названі наукові підходи. Так, на думку M. V. Sofroniew, певні коливання молекулярної експресії та функції клітини без зміни її морфології можуть бути тимчасовими, і їх слід відрізняти від реактивних астроцитів, що характеризуються сталими морфологічними й організаційними змінами [18]. В окремих дослідженнях показано недостатність такого розподілу реактивних астроцитів, оскільки для них описано певні морфофункціональні перебудови залежно від захворювання або пошкоджувального фактора. Отже, спектр клітинних перебудов цього виду глії є значно ширшим [19].

У дослідженнях морфологічних проявів астроцитарної реакції, що зазвичай оцінюють за допомогою імунопозитивності до цитоскелетного білка GFAP (glial fibrillary acidic protein), ключове значення має застосування стандартизованих методів комп'ютерного аналізу зображень. Використання сучасних програм із відкритим кодом, як-от ImageJ, у поєднанні з макросами забезпечує автоматизований та об'єктивний підхід до кількісного оцінювання структурних параметрів астроцитів: площі клітинного тіла, кількості та довжини відростків, інтенсивності експресії маркера та щільності клітин. Такий методологічний підхід мінімізує суб'єктивний вплив дослідника та гарантує високу відтворюваність результатів [20].

Мета роботи

Описати морфологічні особливості GFAP⁺-клітин у БМЯ головного мозку експериментальних щурів за умов ранньої патогенетично обґрунтованої корекції цитиколіном, тіоцетамом і HSF-1 колхіцин-індукованої нейродегенерації.

Матеріали і методи дослідження

До експерименту залучили 50 щурів-самців лінії Wistar віком 10–11 місяців. Дизайн дослідження показано на *рис. 1*.

Тварин утримували за стандартних умов віварію Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного

1

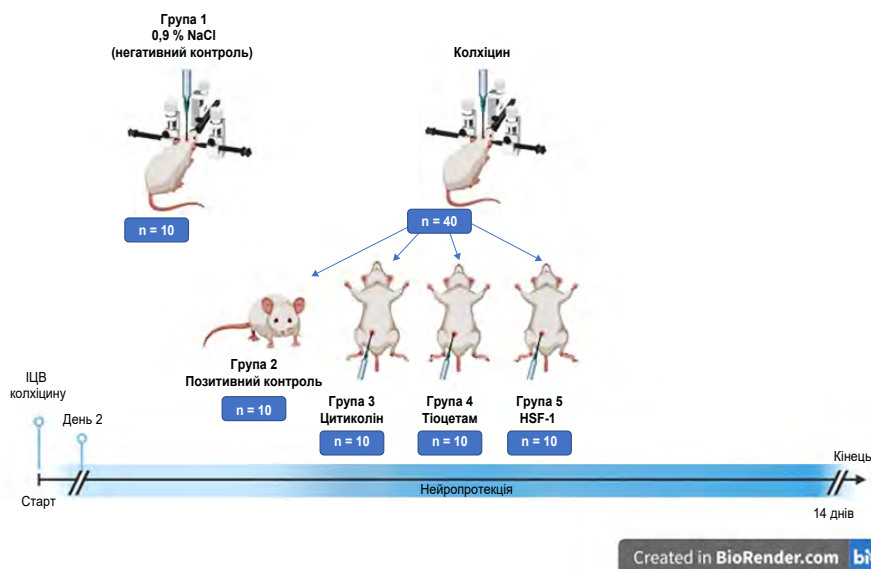


Рис. 1. Експериментальні групи тварин, що залучені до дослідження.

університету. Матеріали, викладені у статті, розглянуто на засіданні Комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, порушень не виявлено (протокол від 06.02.2026 року № 2). Під час інвазивних втручань дотримувались національних «Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001) та міжнародних правил поведінки з лабораторними тваринами (Директива 2010/63 ЄС Європейського парламенту та Ради від 22 вересня 2010 року «Про захист прав хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей»).

Процедуру ІЦВ 3 мкл 0,9 % NaCl (37 °C) або розчину колхіцину (15 мкг речовини, розчиненої в 3 мкл 0,9 % NaCl, 37 °C) виконали під знеболюванням препаратом «Телазол» (тіолетамін гідрохлорид і золазепам гідрохлорид по 250 мг у флаконі) в дозуванні 0,1 мл на 100 г маси тіла внутрішньоочеревинно. Місце ін'єкції (прокція латеральних шлуночків на поверхню черепа) визначено за допомогою стереотаксичного атласу мозку щура [21], втручання технічно здійснили з використанням цифрової стереотаксичної системи World Precision Instruments (США).

На наступну добу тваринам із груп корекції (групи 3–5) розпочинали інтраперитонеальне введення препаратів із нейропротекторною активністю в таких дозуваннях: група 3 – 500 мг/кг цитиколіну (Feger Internacional, SA, Spain); група 4 – 250 мг/кг тіоцетаму (комбінація пірацетаму та тіотріазоліну 1:4, «Артеріум», Україна); група 5 – 200 мкл/кг фактора теплового шоку-1 (HSF-1; recombinant, «Sigma Aldrich», США). Речовини вводили протягом 14 днів 1 раз на добу.

На 15 день після процедури ІЦВ фізіологічного розчину або колхіцину експериментальних тварин виводили з експерименту декапітацією під знеболюванням тіопенталом натрію (120 мг/кг внутрішньоочеревинно). Після цього негайно вилучали головний мозок, тканину

якого фіксували в розчині Буена. Зразки зневоднювали та готували до переміщення в парапласт. Надалі мозок експериментальних тварин заливали в парапластові блоки, з яких на мікротомі «Microm-325» (Microm Corp., Німеччина) робили гістологічні зрізи структури БМЯ завтовшки 5 мкм. Топографічну орієнтацію у цій структурі мозку здійснювали за допомогою стереотаксичного атласу мозку щура [21].

Для мікроскопічного імуофлуоресцентного оцінювання експресії GFAP у клітинах БМЯ експериментальних тварин на підготовлені серійні гістологічні зрізи після депарафінізації, регідратації та інкубації в блокувальному буфері (SantaCruz Biotechnology, США) наносили первинні мишачі антитіла до цього білка та лишали їх у вологій камері при +4 °C на ніч. Після цього на добре відмиті в PBS (pH = 7,4) зразки тканини мозку наносили вторинні протимишинні антитіла, що кон'юговані з флуорохромом (FITC), і ще витримували й інкубували в темній вологій камері за температури 37 °C протягом години. Надалі скельця ще раз промивали з препаратами у PBS і наносили покривне середовище. Усі антитіла застосовано за інструкціями виробника (SantaCruz Biotechnology, США) [22].

Підготовлені у такий спосіб зразки тканини мозку експериментальних щурів аналізували на мікроскопі Axiolmager-M2 («Carl Zeiss», Німеччина), який додатково обладнаний цифровою камерою AxioCam-ERc 5s («Carl Zeiss», Німеччина). Для візуалізації специфічного світіння флуорохромом (FITC) процедуру мікроскопії виконано з використанням світлофільтра 38HE. Зображення БМЯ зберігали як мікрофотографії для наступного опрацювання за допомогою інструментів програми ImageJ в напіваавтоматичному режимі.

Оцінювали такі показники:

– щільність імунопозитивних клітин (кількість клітин, поділена на площу кадру) із застосуванням інструменту Analyse particles [23];

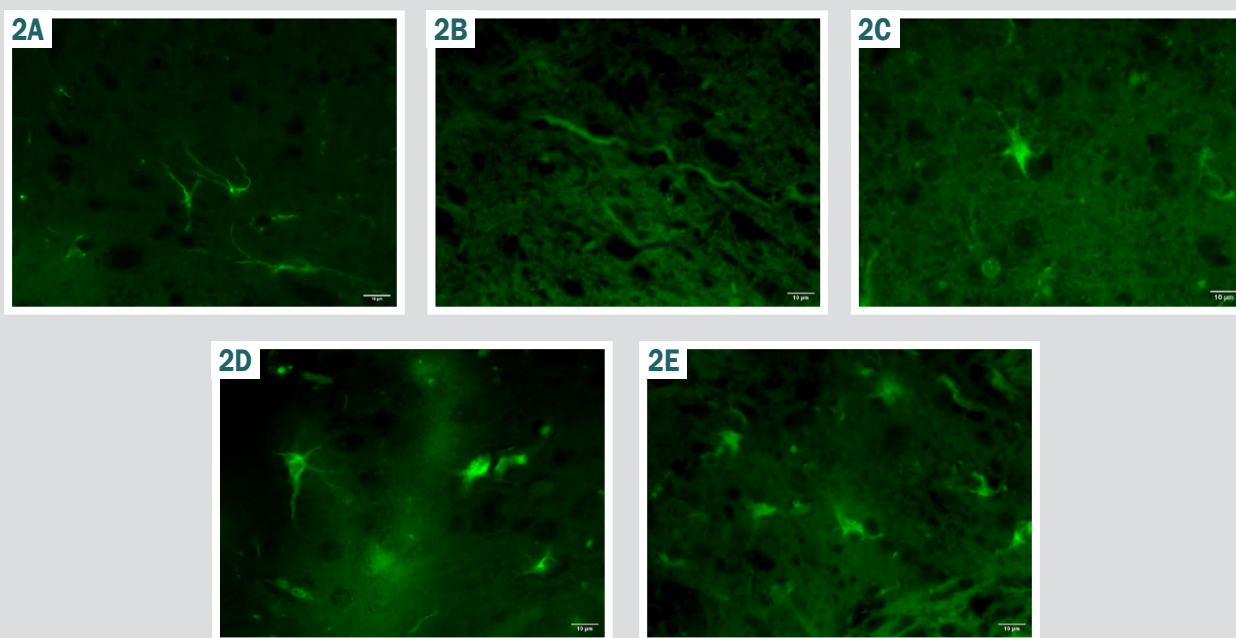


Рис. 2. Експресія GFAP у клітинах БМЯ експериментальних тварин. А: у щурів групи 1; В: у щурів групи 2; С: у щурів групи 3; D: у щурів групи 4; Е: у щурів групи 5.

- площа імунопозитивних клітин;
- скоригована загальна клітинна флуоресценція (Corrected Total Cell Fluorescence, CTCF); результат виражали в умовних одиницях імунофлуоресценції ($Од_{\text{ф}}$) та обчислювали за формулою: $CTCF = ID_1 - (S \times ID_0)$, де ID_1 – інтегрована оптична щільність імунопозитивної клітини (визначена автоматично в ImageJ), S – площа клітини з позитивною флуоресценцією; ID_0 – інтегрована щільність фону (з клітин, що не мали флуоресцентного сигналу). CTCF використовували як напівкількісну характеристику для оцінювання вмісту міченого білка в окремих клітинах;

- метричні параметри відростків астроцитів (кількість і довжина) обчислили за допомогою плагіну Skeletonize й інструменту Analyze skeleton [24].

Статистично результати опрацювали, застосовуючи критерій Шапіро–Вілка для оцінювання нормальності розподілу вибірки. Залежно від цього для оцінювання достовірності відмінностей показників між експериментальними групами тварин визначали або коефіцієнт Стюдента (t) – для вибірки з нормальним розподілом даних, або критерій Манна–Вітні (U) – для вибірки, дані якої не відповідають закону нормальності. Як достовірні визначали відмінності при $p < 0,05$. Усі обчислення виконали з використанням ліцензійного програмного забезпечення: Statistica (ліцензія № JPZ804I382130ARC10-J) та Excel 10.0 (Microsoft Corp., США).

Результати

У результаті дослідження встановлено особливості впливу ІЦВ коліцину, а також ефекти раннього патогенетично обґрунтованого нейропротекторного втручання на морфологічні параметри GFAP⁺ астроцитів у структурі БМЯ експериментальних щурів (рис. 2).

Встановлено, що щільність імунопозитивних клітин у тварин 2 експериментальної групи (з ІЦВ коліцину без корекції) достовірно перевищувала відповідні показники і хібнооперованих щурів (група 1), і груп 3, 4, 5 (з корекцією Цитиколін, тіоцетамом і HSF-1 відповідно). Так, перевищення становило щодо групи 1 – 56,3 %, групи 3 – 41,5 %, групи 4 – 47,6 %, групи 5 – 27,5 %. Водночас, порівняно з негативним контролем (група 1) у тварин із 3 і 4 груп цей параметр достовірно не змінився, а у тварин 5 групи щільність GFAP⁺-астроцитів у БМЯ достовірно вища на 22,6 % (рис. 3).

Аналіз морфологічних параметрів імунореактивних до GFAP клітин БМЯ показав, що у тварин 2 групи площа астроцитів у цій структурі мозку достовірно більша за значення групи 1 на 254,5 %. У групі 3 цей показник перевищував контроль на 61,6 %, але на 54,4 % нижчий, ніж у групі 2. У групі 4 площа GFAP⁺-клітин на 80,8 % більша за відповідну характеристику астроцитів щурів групи 1 і водночас на 49 % менша, ніж у групі 2. Зауважимо, що досліджений параметр у групі 5 порівняно з контролем достовірно не відрізнявся, але щодо групи 2 зафіксовано зниження на 67,4 %. Разом із тим, площа імунокомпетентних клітин у БМЯ тварин із корекцією HSF-1 суттєво менша, ніж у щурів, які отримували цитиколін (на 39,6 %) та тіоцетам (на 56,2 %) (табл. 1).

Показник CTCF до GFAP в астроцитах БМЯ у групі 2 перевищував групу порівняння (хібнооперовані щури) на 193,4 %. У групі 3 інтенсивність флуоресценції міченого протеїну у досліджених клітинах більша за контроль на 89,2 %, але на 35,5 % нижча, ніж у групі 2. У групі 4 рівень експресії GFAP більший на 135,9 % щодо групи 1, але залишався на 19,6 % нижчим, ніж у тварин групи 2, статистично не відрізнявся від відповідного параметра щурів групи 3. У

Таблиця 1. Показники експресії GFAP у структурі базального магноцелюлярного ядра у щурів експериментальних груп, Ме [Q1; Q4]

Параметр, одиниці вимірювання	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5
Площа імунопозитивних клітин, мкм ²	16,30 [10,00; 28,57]	57,79 [40,37; 84,66] ¹	26,34 [16,69; 39,22] ^{1,2}	29,48 [18,41; 40,29] ^{1,2}	18,86 [15,62; 24,27] ^{2,3,4}
СТCF, Од _ф	1409,00 [863,05; 2361,03]	4133,91 [2506,13; 8464,77] ¹	2666,39 [1867,10; 4108,54] ^{1,2}	3323,65 [1771,89; 4904,39] ^{1,2}	2283,20 [1582,14; 3012,89] ^{1,2,3,4}
Кількість відростків імунопозитивних клітин	4 [4; 5]	1 [1; 2] ¹	3 [3; 4] ^{1,2}	2 [2; 3] ^{1,2,3}	3 [3; 4] ^{1,2,4}
Довжина відростків імунопозитивних клітин, мкм	8,40 [5,31; 12,83]	24,26 [17,27; 37,59] ¹	5,91 [3,97; 9,18] ^{1,2}	9,14 [5,53; 14,18] ^{2,3}	6,57 [5,00; 10,25] ^{1,2,3,4}

1: вірогідна різниця показників ($p_0 < 0,05$) щодо групи 1; 2: вірогідна різниця показників ($p_0 < 0,05$) щодо групи 2; 3: вірогідна різниця показників ($p_0 < 0,05$) щодо групи 3; 4: вірогідна різниця показників ($p_0 < 0,05$) щодо групи 4.

3

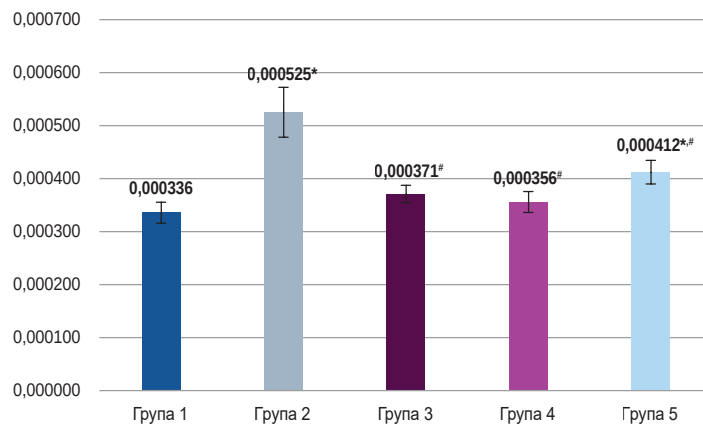


Рис. 3. Щільність GFAP⁺-клітин у структурі БМЯ щурів експериментальних груп. *: достовірна різниця щодо показника групи 1, $p_{st} < 0,05$; #: достовірна різниця щодо показника групи 2, $p_{st} < 0,05$.

групи 5 цей параметр експресії цитоскелетного білка клітин БМЯ більший за контрольні значення на 62 %, але нижчий за групу 2 на 44,8 %. Зауважимо, що в БМЯ HSF-1 асоціювався з достовірно нижчим рівнем GFAP-експресії, ніж інші нейропротектори: на 16,8 % нижче, ніж у групі з цитиколіном, на 45,6 % порівняно з тіоцетамом (табл. 1).

Кількість відростків GFAP⁺-клітин БМЯ у тварин 2 групи порівняно з відповідним значенням щурів 1 групи на 75 % менша. У групі 3 цей параметр на 25 % нижчий щодо контролю, хоча перевищував значення групи 2 втричі. У щурів групи 4 ця морфологічна характеристика вдвічі менша за значення групи 1, проте вдвічі вища, ніж у групі 2. Порівняно з групою 3, цей параметр імунореактивних астроцитів нижчий на 33,3 %. У групі 5 кількість відростків GFAP⁺-глії БМЯ на 25 % менша, ніж у контролі, однак втричі перевищувала рівень групи 2 і при цьому на 33,3 % нижча, ніж у групі 4 (табл. 1).

Довжина відростків імунореактивних астроцитів у БМЯ щурів групи 2 більша за показник групи 1 на 188,8 %. Відповідний параметр, що визначили у групі 3, достовірно менший за показник щурів групи 1 (на 29,6 %) та 2 (на 310,3 %). Зауважимо, що відростки імунопозитивних до GFAP гліоцитів БМЯ у групі 4 мали статистично однакову довжину з відповідними клітинами контрольних тварин (1 експериментальна група) й набагато коротші за такі самі астроцити в групах 2 (на 165,3 %) та 3 (на 54,6 %). У групі 5 ця морфологічна характеристика вірогідно менша за відповідне значення групи 1 – на 21,8 %, групи 2 – на

269,3 %, групи 4 – на 28,2 %, а порівняно з групою 3 встановлено статистично більший параметр – на 11,1 % (табл. 1).

Обговорення

У результаті дослідження встановлено сприятливий вплив раннього застосування цитиколіну, тіоцетаму та HSF-1 і на кількісні, і на якісні показники астроцитів у БМЯ щурів експериментальних груп. Цей факт асоціюється зі встановленим раніше зниженням параметрів нітрозативного стресу (нітритів та експресії iNOS – індукційної ізоформи синтази оксиду азоту) та загальною кращою виживаністю нейронів у дослідженій структурі мозку дослідних тварин [25].

Підтверджено, що в основі патогенезу нейрональної загибелі при ІЦВ колхіцину – запалення та оксидативний стрес, мітохондральна дисфункція та енергодефіцит, а також глутаматна ексайтотоксичність [2,26,27]. Отже, фармакологічні агенти, що можуть впливати на ключові патогенетичні ланки перебігу цих процесів можуть впливати на реактивність і морфологію астроглії. На підтвердження цієї думки показано, що в культурі клітин цитиколін сприяє покращеному виживанню астроцитів, що зазнали прооксидантного впливу (H_2O_2). Автори розширили розуміння механізмів цього явища, показавши, що нейропротектор, який застосували, у гліальних клітинах впливав на експресію ферменту кардіоліпінсинтази 1 (CRLS1). Він є важливим для

синтезу кардіоліпіну – фосфоліпіду, який є ключовим компонентом мітохондріальних мембран, і в такий спосіб відіграє важливу роль у функції мітохондрій, включаючи тканинне дихання та апоптоз [28].

Разом із тим, у результаті експериментальних досліджень J. A. Matamoros et al. виявили збільшення експресії GFAP у мозку дослідних тварин на фоні застосування цитиколіну. Дослідники пов'язують це з тим, що активація нейропротекторного ефекту в цьому випадку супроводжується модуляцією функцій астроцитів так, що вони спричиняють прямі захисні ефекти, як-от більше вивільнення нейротрофічних факторів, збільшення постачання енергії до нейронів тощо, запускають непрямі зміни (поглинання глутамату, реорганізація енергетичних шляхів, модуляція синаптичної передачі) [29]. Під час нашого дослідження встановили статистично значущі відмінності у щурів групи 3 порівняно з контролем, і це підтверджує наведені висновки.

Для тіоцетаму (зокрема і для одного з його активних компонентів пірацетаму) описано також виражені антиоксидантні властивості, енерготропну дію, а також можливість впливати на кальцієві канали, що має позитивний ефект на вираженість процесів ексайтотоксичності [30,31]. Щодо впливу на астроцити, встановлено: фармакологічна дія пірацетаму залежить від часу його абсорбції клітиною. З накопиченням нейропротектора у клітині посилювався його вплив на загальне виживання астроглії в умовах дії пошкоджувального фактора (бактеріального ліпополісахариду). Крім того, підтверджено стабілізаційний вплив на мітохондрії, мінімізацію ушкоджень астрокітарної ДНК через пригнічення транслокації мітохондріальної ендонуклеази G до ядра. Цей ефект сприяв зменшенню каспазо-незалежного апоптозу в досліджених гліоцитах [32].

Зауважимо, що серед трьох нейропротекторів, які застосовані під час дослідження, найбільш виражений ефект мав HSF-1. Хоча показник щільності астроцитів у БМЯ мозку статистично більший, ніж у контрольних тварин, морфологічні параметри площі імунокомпетентних клітин та ступеня експресії в них GFAP щурів групи 5 статистично менші, ніж у тварин, яким вводили цитиколін і тіоцетам (рис. 2, табл. 1).

Як відомо, транскрипційний фактор теплового шоку-1 (HSF-1) є членом родини ДНК-зв'язувальних білків, що опосередковують транскрипцію білків теплового шоку (HSP) для правильного згортання, транспортування та деградації неправильно згорнутих білків у відповідь на різноманітні стреси.

Цей білок вивчали також під час багатьох досліджень, що присвячені оцінюванню запальної активації астроцитів і його участі у конверсії A1-підтипу в A2. Так, L. Li et al показали, що активація HSF1 значно пригнічувала активність MAPK (мітоген-асоційованої протеїнкінази) і NFκB (ядерного фактора κB), що відповідали за регуляцію експресії C3-компонента системи комплементу (C3). Автори пояснюють це широкою палітрою генів, на які впливає HSF1, що виявляють за експресією відповідних білків. Це, наприклад, пригнічення транскрипції IL-1β, TNF-α, гальмування активації інфламасоми NLRP3. Паралельно цей білок стимулює експресію таких шаперонів, як HSP40, HSP70 і HSP90,

тому дослідники не виключають HSP-залежні механізми інгібування C3 у реактивних астроцитах [33].

Отже, результати нашого дослідження свідчать, що всі три нейропротектори: цитиколін, тіоцетам і HSF1 – модулюють ключові патогенетичні ланки, пов'язані з активацією астроцитів, зокрема оксидативний і нітрозативний стрес, запалення та енергодефіцит.

Окремо наголосимо на механізмі ексайтотоксичності, оскільки саме активація NMDA-рецепторів і пов'язане з нею підвищення внутрішньоклітинного рівня кальцію визначають як важливий фактор активації астроцитів. Серед застосованих у межах дослідження препаратів для тіоцетаму описано позитивний вплив на перебіг цього патологічного процесу. Так, показано, що пірацетам (один із його активних компонентів) гальмує кальцій-залежні ушкоджувальні каскади та продукування збуджувальних амінокислот [32].

Подібні ефекти зафіксовано і в разі використання більш специфічного блокатора NMDA-рецепторів (NMDAR) – мемантину. Так, S. K. Mishra et al. показали, що попереднє введення мемантину зменшує експресію GFAP, а також рівні TNF-α, IL-10, iNOS і каспази-3. Це супроводжувалося зниженням експресії субодиниць NMDAR на астроцитах і відновленням кальцієвих сигнальних шляхів (CaMKIIα, CREB), що підтверджує тісний зв'язок між регуляцією NMDAR і реактивністю астроцитів [34].

Висновки

1. У базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних тварин на 14 добу після інтрацеребровентрикулярної ін'єкції колхіцину виявляють гіпертрофію та гіперплазію астроцитів із підвищеною експресією GFAP, зміною морфології відростків (подовження, зменшення кількості).

2. Рання патогенетично обґрунтована корекція цитиколіном, тіоцетамом і HSF-1 достовірно знижує показники активації GFAP⁺-астроцитів (щільність, площа, експресія цитоскелетного протеїну) у базальному магноцелюлярному ядрі порівняно з нелікованими тваринами, однак вони залишаються підвищеними щодо хібнооперованого контролю.

3. У базальному магноцелюлярному ядрі нейропротективне втручання цитиколіном, тіоцетамом та HSF-1 запобігає виникненню патерну змін відростків, що характерні для щурів після інтрацеребровентрикулярної ін'єкції колхіцину, проте цей характер змін не відповідає показникам хібнооперованих тварин.

Фінансування

Дослідження фінансоване Національним фондом досліджень України в рамках «Конкурсу на одержання грантів Президента України для підтримки наукових досліджень і розробок молодих вчених-докторів філософії / кандидатів наук (до 35 років включно)», реєстраційний номер 2025.05/0007, тема: «Оптимізація підходів до патогенетичної корекції порушень аксонального транспорту при експериментальній нейротравмі», № договору: 267.05/0007.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 19.01.2026

Після доопрацювання / Revised: 30.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 02.04.2026

Відомості про авторів:

Данукало М. В., PhD, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3413-945X

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна; заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Information about the authors:

Danukalo M. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; Honored Science and Technology Figure of Ukraine.



Максим Данукало (Maksym Danukalo)
danukalo.m.v@zsmu.edu.ua

References

- Rapaka D, Adiukwu PC, Bitra VR. Experimentally induced animal models for cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *MethodsX*. 2022;9:101933. doi: [10.1016/j.mex.2022.101933](https://doi.org/10.1016/j.mex.2022.101933)
- Sleigh JN, Rossor AM, Fellows AD, Tosolini AP, Schiavo G. Axonal transport and neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(12):691-703. doi: [10.1038/s41582-019-0257-2](https://doi.org/10.1038/s41582-019-0257-2)
- Guo W, Stoklund Dittlau K, Van Den Bosch L. Axonal transport defects and neurodegeneration: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;99:133-50. doi: [10.1016/j.semcdb.2019.07.010](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.07.010)
- Danukalo MV, Kolesnyk YM, Hancheva OV. Contemporary comprehensive approaches to assessing the effectiveness of experimental model of neurodegenerative disorders with cognitive status changes. *Mod Med Technol*. 2023;(4):51-8. doi: [10.34287/MMT.4\(59\).2023.7](https://doi.org/10.34287/MMT.4(59).2023.7)
- Kumar A, Seghal N, Naidu PS, Padi SS, Goyal R. Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. *Pharmacol Rep*. 2007;59(3):274-83.
- Soma S, Suematsu N, Sato AY, Tsunoda K, Bramian A, Reddy A, et al. Acetylcholine from the nucleus basalis magnocellularis facilitates the retrieval of well-established memory. *Neurobiol Learn Mem*. 2021;183:107484. doi: [10.1016/j.nlm.2021.107484](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107484)
- Schulz J, Pagano G, Fernández Bonfante JA, Wilson H, Politis M. Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*. 2018;141(5):1501-16. doi: [10.1093/brain/awy072](https://doi.org/10.1093/brain/awy072)
- Nazmuddin M, Philipppens IH, van Laar T. Electrical stimulation of the nucleus basalis of Meynert: a systematic review of preclinical and clinical data. *Sci Rep*. 2021;11(1):11751. doi: [10.1038/s41598-021-91391-0](https://doi.org/10.1038/s41598-021-91391-0)
- Andersen JV, Schousboe A, Verkhratsky A. Astrocyte energy and neurotransmitter metabolism in Alzheimer's disease: Integration of the glutamate/GABA-glutamine cycle. *Prog Neurobiol*. 2022;217:102331. doi: [10.1016/j.pneurobio.2022.102331](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102331)
- Wilton DK, Stevens B. The contribution of glial cells to Huntington's disease pathogenesis. *Neurobiol Dis*. 2020;143:104963. doi: [10.1016/j.nbd.2020.104963](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104963)
- Tefera TW, Borges K. Neuronal glucose metabolism is impaired while astrocytic TCA cycling is unaffected at symptomatic stages in the hSOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39:1710-24. doi: [10.1177/0271678X18764775](https://doi.org/10.1177/0271678X18764775)
- Andersen JV, Schousboe A. Glial glutamine homeostasis in health and disease. *Neurochem Res*. 2023;48(4):1100-28. doi: [10.1007/s11064-022-03771-1](https://doi.org/10.1007/s11064-022-03771-1)
- Wang S, Wang B, Shang D, Zhang K, Yan X, Zhang X. Ion channel dysfunction in astrocytes in neurodegenerative diseases. *Front Physiol*. 2022;13:814285. doi: [10.3389/fphys.2022.814285](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.814285)
- Ioannou MS, Jackson J, Sheu SH, Chang CL, Weigel AV, Liu H, et al. Neuron-astrocyte metabolic coupling protects against activity-induced fatty acid toxicity. *Cell*. 2019;177(6):1522-35. doi: [10.1016/j.cell.2019.04.001](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.001)
- Zhou Z, Zhan J, Cai Q, Xu F, Chai R, Lam K, et al. The water transport system in astrocytes-aquaporins. *Cells*. 2022;11(16):2564. doi: [10.3390/cells11162564](https://doi.org/10.3390/cells11162564)
- Wang J, Cheng C, Liu Z, Lin Y, Yang L, Zhang Z, et al. Inhibition of A1 astrocytes and activation of A2 astrocytes for the treatment of spinal cord injury. *Neurochem Res*. 2023;48(3):767-80. doi: [10.1007/s11064-022-03820-9](https://doi.org/10.1007/s11064-022-03820-9)
- Kisucká A, Bimbová K, Bačová M, Gálik J, Lukáčová N. Activation of neuroprotective microglia and astrocytes at the lesion site and in the adjacent segments is crucial for spontaneous locomotor recovery after spinal cord injury. *Cells*. 2021;10:1943. doi: [10.3390/cells10081943](https://doi.org/10.3390/cells10081943)
- Sofroniew MV. Astrocyte Reactivity: Subtypes, States, and Functions in CNS Innate Immunity. *Trends Immunol*. 2020;41(9):758-70. doi: [10.1016/j.it.2020.07.004](https://doi.org/10.1016/j.it.2020.07.004)
- Shulyatnikova T, Shavrin V. Mobilisation and redistribution of multivesicular bodies to the endfeet of reactive astrocytes in acute endogenous toxic encephalopathies. *Brain Res*. 2021;1751:147174. doi: [10.1016/j.brainres.2020.147174](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147174)
- Marques SI, Carmo H, Carvalho F, Sá SI, Silva JP. A semi-automatic method for the quantification of astrocyte number and branching in bulk immunohistochemistry images. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4508. doi: [10.3390/ijms24054508](https://doi.org/10.3390/ijms24054508)
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th ed. London: Elsevier Academic Press; 2018.
- SCBT. Santa Cruz biotechnology [Internet]. SCBT. [cited 2026 Mar 14]. Available from: <https://www.scbt.com/resources/protocols/immunofluorescence-cell-staining>
- Ferreira T. ImageJ user guide – IJ 1.46r [Internet]. ImageJ.net. [cited 2026 Mar 14]. Available from: <https://imagej.net/ij/docs/guide/146-30.html>
- AnalyzeSkeleton [Internet]. ImageJ Wiki. [cited 2026 Mar 14]. Available from: <https://imagej.net/plugins/analyze-skeleton/>
- Danukalo MV, Kolesnyk YM. The specificity of iNOS expression indicators in the basal magnocellular nucleus of rats under early pathogenetic correction in experimental neurodestruction. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(5):379-86. doi: [10.14739/2310-1210.2024.5.309732](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.5.309732)
- Saini N, Singh D, Sandhir R. Bacopa monnieri prevents colchicine-induced dementia by anti-inflammatory action. *Metabolic Brain Disease*. 2019;34(2):505-18. doi: [10.1007/s11011-018-0332-1](https://doi.org/10.1007/s11011-018-0332-1)
- Sil S, Ghosh T, Ghosh R. NMDA receptor is involved in neuroinflammation in intracerebroventricular colchicine-injected rats. *J Immunotoxicol*. 2016;13(4):474-89. doi: [10.3109/1547691X.2015.1130760](https://doi.org/10.3109/1547691X.2015.1130760)
- Di Simone SC, Libero ML, Rapino M, di Giacomo V, Cataldi A, Guarneri S, et al. Neuroprotective effects induced by citicoline/coenzyme Q10 fixed combination in rat CTX-TNA2 astrocytes exposed to oxidative stress. *Food Biosci*. 2024;61:104758. doi: [10.1016/j.fbio.2024.104758](https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.104758)
- Matamoros JA, Rubio-Casado S, Fernández-Albarral JA, Martínez-López MA, Ramírez AI, Salobrar-García E, et al. Citicoline and coenzyme Q10: therapeutic agents for glial activation reduction in ocular hypertension. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(5):694. doi: [10.3390/ph18050694](https://doi.org/10.3390/ph18050694)
- Belenichev IF, Cherniy V, Nahorna E, Pavlov S, Cherniy T, Bukhtiyarova N, et al. [Neuroprotection and neuroplasticity]. Kyiv: Logos; 2015. Ukrainian.
- He Z, Hu M, Zha YH, Li ZC, Zhao B, Yu LL, et al. Piracetam ameliorated oxygen and glucose deprivation-induced injury in rat cortical neurons via inhibition of oxidative stress, excitatory amino acids release and P53/Bax. *Cell Mol Neurobiol*. 2014;34(4):539-47. doi: [10.1007/s10571-014-0037-x](https://doi.org/10.1007/s10571-014-0037-x)
- Gupta S, Verma DK, Biswas J, Rama Raju KS, Joshi N, Wahajuddin, et al. The metabolic enhancer piracetam attenuates mitochondrion-specific endonuclease G translocation and oxidative DNA fragmentation. *Free Radic Biol Med*. 2014 Aug;73:278-90. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.014](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.014)
- Li L, Li Y, He B, Li H, Ji H, Wang Y, et al. HSF1 is involved in suppressing A1 phenotype conversion of astrocytes following spinal cord injury in rats. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):205. doi: [10.1186/s12974-021-02271-3](https://doi.org/10.1186/s12974-021-02271-3)
- Mishra SK, Hidau M, Rai S. Memantine and ibuprofen pretreatment exerts anti-inflammatory effect against streptozotocin-induced astroglial inflammation via modulation of NMDA receptor-associated downstream calcium ion signaling. *Inflammopharmacology*. 2021;29(1):183-92. doi: [10.1007/s10787-020-00760-0](https://doi.org/10.1007/s10787-020-00760-0)

Ефективність триметазидину тривалої дії (80 мг) у комплексній антиангінальній фармакотерапії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією, за результатами українського дослідження GO-OD

О. А. Коваль^{1,А-Ф}, О. М. Пархоменко^{2,А,С,Е,Ф}, М. Ю. Колесник^{3,С,Е,Ф}, С. А. Тихонова^{4,С,Е,Ф}

¹Дніпровський державний медичний університет, Україна, ²ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ,

³Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ⁴Одеський національний медичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

стабільна стенокардія, антиангінальне лікування, оптимізація лікування ІХС, прихильність до терапії, триметазидин.

Патологія. 2026. Т. 23, № 1(66). С. 12-21

Мета роботи – оцінити клінічні особливості популяції пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та стабільною стенокардією (СС), вивчити склад та ефективність антиангінальної терапії, у тому числі комбінацій із триметазидином ОД 80 мг (ТМЗ 80).

Матеріали і методи. GO-OD – тримісячне, неінтервенційне, обсерваційне багатоцентрове проспективне дослідження. Дослідники продовжували фармакотерапію відповідно до сучасних рекомендацій щодо оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ). Під час спостереження пацієнтів не виконували додаткові діагностичні або моніторингові процедури.

Результати. Серед 1529 пацієнтів 10,5 % мали ФК I, 60,0 % – ФК II, 29,5 % – ФК III; один антиангінальний препарат отримували 28,5 % хворих, два – 35,7 %, три – 28,9 %. Класичні симптоми стенокардії зафіксовано у 68,3 %, еквіваленти – у 80,3 %. Третина пацієнтів залишалась симптомною (32,5 %) попри реваскуляризацію. Артеріальний тиск понад 140/90 мм рт. ст. зафіксовано у 67,6 % обстежених. Ефективність змін терапії оцінювали у таких групах лікування: 1 – без ТМЗ раніше, вперше призначено ТМЗ 80 (n = 956); 2 – раніше отримували ТМЗ (20 мг чи 35 мг), переведені на ТМЗ 80 (n = 328); 3 – монотерапія бета-блокаторами (ББ), додано ТМЗ 80 (n = 309); 4 – без ББ і ТМЗ (n = 211), одночасне призначення ББ і ТМЗ 80; 5 – приймали молсидомін у будь-яких комбінаціях, продовжено лікування без обов'язкового додавання ББ або ТМЗ 80 (n = 306). Через 3 місяці в групах 1 і 2 (p < 0,001), починаючи вже з другого візиту, встановлено, що частота нападів СС за тиждень знизилася в 3,72 раза та 3,33 раза відповідно. У 3 групі – в 3,29 раза, в 4 – в 4,5 раза. Зменшилася частота приймання нітратів короткої дії (НКД): у групі 1 – в 4,96 раза, 2 – у 4,62 раза; 3 – в 4,24 раза, 4 – в 6,93 раза. У групі 5 частота нападів СС знизилася в 4,22 раза, але повільніше, ніж в інших групах; потреба в НКД – в 5,3 раза, але на фоні майже тотальних змін у терапії (90,2 %) та виключення молсидоміну (28,4 %) за рішенням лікаря. Збільшилася частка пацієнтів із високою прихильністю до лікування: від 1 до 4 групи наприкінці спостереження – до 48,0 %, 43,9 %, 46,6 % та 46,2 % відповідно.

Висновки. Популяція хворих на ІХС, СС залишається симптомною, незважаючи на попередню реваскуляризацію та приймання монотерапії чи комбінацій антиангінальних препаратів гемодинамічної дії. Тому доцільно переглянути схему антиангінальної терапії для досягнення ОМТ. Додавання ТМЗ 80 до будь-якої попередньої комбінації антиангінальних препаратів або перехід із приймання інших форм ТМЗ на форму ТМЗ 80 сприяє статистично вірогідному покращенню клінічного стану хворих. Максимальний позитивний ефект від додавання ТМЗ 80 до терапії зафіксовано в групі з одночасним початком терапії ББ.

Keywords:

stable angina, antianginal treatment, CAD management optimization, treatment adherence, trimetazidine.

Pathologia. 2026;23(1):12-21

The efficacy of long-acting trimetazidine 80 mg in complex antianginal pharmacotherapy in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris according to the results of the Ukrainian GO-OD study

O. A. Koval, O. M. Parkhomenko, M. Yu. Kolesnyk, S. A. Tykhonova

The aim of the study was to evaluate the clinical characteristics of patients' population with coronary artery disease (CAD), stable angina, the composition and effectiveness of antianginal therapy, including combinations with trimetazidine OD 80 mg (TMZ 80).

Materials and methods. GO-OD was a 3-month, non-interventional, observational, multicentre prospective study. Pharmacotherapy was continued in accordance with current recommendations for optimal medical therapy (OMT). No additional diagnostic or monitoring procedures were performed on patients.

Results. Among 1,529 patients, 10.5 % had CCS I, 60.0 % – CCS II, and 29.5 % – CCS III; 28.5 % received one antianginal drug, 35.7 % received two, and 28.9 % received three. Classic symptoms of angina pectoris were present in 68.3 % of patients, while 80.3% reported angina equivalents. One third remained symptomatic despite revascularisation (32.5 %). BP above 140/90 mmHg was observed in 67.6 % of patients. The effectiveness of therapy optimisation was assessed in the following treatment change

groups: 1 – without TMZ, TMZ 80 prescribed for the first time ($n = 956$); 2 – previously taking TMZ (20 mg or 35 mg), switched to TMZ 80 ($n = 328$); 3 – beta-blockers (BB) monotherapy, TMZ 80 added ($n = 309$); 4 – without BB and TMZ, simultaneous prescription of BB + TMZ 80 ($n = 211$); 5 – had molisodamine in any combination, continued treatment without mandatory addition of BB or TMZ 80 ($n = 306$). After 3 months in groups 1 and 2 ($p < 0.001$), starting from the second visit: the frequency of angina attacks per week decreased by 3.72 times and 3.33 times, respectively. In group 3: by 3.29 times and in group 4 by 4.5 times. The frequency of short acting nitrates (SAN) consumption decreased: in group 1 by 4.96 times, in group 2 by 4.62 times; in group 3 by 4.24 times and in group 4 by 6.93 times. In group 5, the frequency of angina attacks decreased by 4.22 times, but slower than in other groups, and the need for SAN decreased by 5.3 times, but against the backdrop of almost total changes in therapy (90.2 %), as well as the exclusion of molisodine (28.4 %) by the doctor's decision. The proportion of patients with high adherence to treatment (from groups 1 to 4 at the end of follow-up) increased to 48.0 %, 43.9 %, 46.6 % and 46.2 %, respectively.

Conclusions. The population of CAD, angina patients remains symptomatic despite previous revascularisation and the use of monotherapy or combinations of haemodynamic antianginal drugs, which requires a review of antianginal therapy to achieve OMT. The inclusion of TMZ 80 in addition to any previous combination of antianginal drugs or the transition from other forms of TMZ to TMZ 80 is accompanied by a statistically significant improvement in the clinical condition of patients. The maximum positive effect of including TMZ 80 in therapy is observed in the group with simultaneous initiation of BB therapy.

За багаторічними статистичними даними, поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні серед кардіальної патології в практиці сімейного лікаря, терапевта поступає лише артеріальній гіпертензії. За даними АСС/АНА 2023 року [1], поширеність ІХС в Україні становить 4239–5131 на 100 тис. населення, вдвічі перевищуючи відповідні показники, зафіксовані в Польщі та країнах Балтії.

З іншого боку, суттєве розширення діагностичних візуалізаційних можливостей, оцінювання внутрішньокоронарної фізіології, збільшення частоти реваскуляризації на популяційному рівні призвели до покращення розуміння численних механізмів розвитку, прогресування ішемії та стенокардії [2], клінічно значущої частоти співіснування кількох механізмів ішемії в одного хворого [3,4].

Недооцінювання прогностичної значущості потреби спеціалізованих підходів до лікування залежно від типу ішемії та їх поєднання призводить до вірогідного збільшення частоти несприятливих серцево-судинних подій майже в 2,5 рази [3]. Усталений погляд щодо лікування стенокардії за допомогою реваскуляризації з додаванням антиангінальної терапії за потреби чи без неї відійшов в останніх міжнародних рекомендаціях на другий план, а оптимальну медикаментозну терапію (ОМТ) визначають у більшій частині випадків як терапію першої лінії з попередньою реваскуляризацією за потреби чи без неї [1,2].

Зауважимо, що дотримання такої концепції в Україні не свідчить про те, що в країні немає сучасних можливостей реваскуляризації. Так, завдяки безпрецедентному розширенню мережі реперфузійних центрів (станом на сьогодні – 62 центри), попри умови воєнного часу, кількість випадків інвазивної діагностики та перкутанних втручань (черезшкірне коронарне втручання, ЧКВ) становила 76 344 у 2024 році порівняно з 47 342 у 2021 році, збільшення частоти ЧКВ – 25 % (2020–2024 рр.), а також завдяки покращенню можливостей інтракоронарної візуалізації (за деякими даними, в 23 % центрів).

Проаналізувавши можливі переваги різних антиангінальних препаратів, за даними сучасних досліджень [2,5,6,7], можна дійти висновку, що за ефективністю вони зіставні, це стосується і гемодинамічно активних, і нейтральних. Тому принципові підходи Європейського товариства кардіологів (ЄТК, 2024) наголошують:

немає однозначних доказів, що один клас препаратів кращий за інший за покращенням симптомів. Зокрема, експерти порівнювали традиційні антиангінальні препарати та умовно нові, а покращення прогнозу у разі приймання бета-блокаторів (ББ) з антиангінальною метою встановлено тільки для групи пацієнтів у перший рік після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ). Пацієнт найчастіше потребує комбінації препаратів: перший вибір лікування – ББ / антагоністи кальцію (АК) + другий антиішемічний препарат (триметазидин (ТМЗ), нітрати тривалої дії (НТД), ранолазин (Р), нікорандил (Нік)), але яку саме комбінацію препаратів обрати, залежить від профілю хворого. У кожного пацієнта найчастіше визначають комбінацію механізмів ішемії, на які треба впливати, враховуючи прихильність і доступність лікування [2].

Беручи до уваги наведені факти, актуальним є клінічне оцінювання популяції хворих на ІХС і стабільну стенокардію (СС) в Україні для визначення особливостей клінічної картини, що може поєднувати різні механізми ішемії міокарда; це дасть змогу призначати чи змінювати антиангінальну терапію, враховуючи досягнення ОМТ, соціальної доступності та прихильності.

Мета роботи

Оцінити клінічні особливості популяції пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією, вивчити склад та ефективність антиангінальної терапії, у тому числі комбінацій із триметазидином ОД 80 мг.

Матеріали і методи дослідження

GO-OD (IC4-06795-067-UKR) – неінтервенційне, обсерваційне багатоцентрове проспективне тримісячне дослідження за участю 1529 пацієнтів. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь. Детальну характеристику дизайну дослідження опубліковано в статті [8]. Дослідження здійснили в період з 26 лютого до 16 липня 2021 року.

Критерій залучення – наявність у амбулаторній медичній документації діагнозу ІХС, СС. Не залучали пацієнтів, які мали серцеву недостатність III–IV NYHA, супутнє ураження центральної нервової системи, тяжкі ураження нирок і печінки, що можуть

вплинути на перебіг і клінічну картину стенокардії, онкозахворювання, хірургічне втручання менше ніж за 1 місяць до залучення до дослідження, вагітність, зловживання алкоголем чи наркотиками, тяжку чи неконтрольовану гіпертензію (АГ) (артеріальний тиск $>180/110$ мм рт. ст.), декомпенсований цукровий діабет 2 типу, отримували інсулінотерапію, перенесли інсульт або інфаркт міокарда менше ніж за 6 місяців до залучення, мали аритмії в анамнезі.

Дослідників проінструктували продовжувати спостереження та лікування пацієнтів відповідно до стандартної практики та міжнародних рекомендацій. Аналізували частоту нападів стенокардії, приймання нітратів короткої дії, прихильність до антиангінальних препаратів, а також загальну ефективність і переносність триметазидину ОД 80 мг (ТМЗ 80). Дослідження не передбачало виконання додаткових діагностичних або моніторингових процедур. Лікарі могли корегувати терапію відповідно до стандартної практики, а також надавати рекомендації щодо модифікації способу життя.

Для досягнення ОМТ за рішенням лікуючого лікаря індивідуально оцінено та переглянуто терапію, сформовано групи зміни лікування: група 1 – без ТМЗ в анамнезі, призначення ТМЗ 80 вперше (956 пацієнтів); група 2 – раніше приймали старі формуляції ТМЗ, переведені на ТМЗ 80 (328 хворих); група 3 – монотерапія ББ, додавання ТМЗ 80 (309 осіб); група 4 – без ББ і ТМЗ в анамнезі, одночасне призначення ББ і ТМЗ 80 (211 обстежених); група 5 – приймали молсидомін (М) у будь-яких комбінаціях, продовжено лікування без обов'язкового додавання ББ або ТМЗ 80 (306 пацієнтів). Порівнювали ефективність, безпеку та прихильність до лікування в групах 1 і 2, групах 3 і 4, а також динаміку стану пацієнтів і терапії у групі 5 за тримісячний період спостереження. Дотримання пацієнтом режиму лікування оцінювали за опитувальником прихильності до терапії Гіре [9].

Статистичний аналіз даних здійснили за допомогою вбудованих засобів Microsoft Excel і пакету прикладних програм SPSS 13.0. Під час аналізу застосовано методи описової статистики (для кількісних змінних обчислено такі показники, як n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум, а для категоріальних – частота та частка (%)). Нормальність розподілу даних перевірили за допомогою критерію Шапіро–Вілکا при рівні значущості 0,01. Для порівняння підгруп за категоріальними змінними використано критерій χ^2 -квадрат Пірсона або точний критерій Фішера залежно від виконання передумов аналізу. Для порівняння підгруп за кількісними змінними виконано однофакторний дисперсійний аналіз (ДА) з наступним застосуванням критерію множинних порівнянь Тьюкі. Нормальність залишків ДА перевірили за допомогою критерію Шапіро–Вілکا. Якщо залишки не відповідали нормальному розподілу, виконували ДА на рангах. Усі тести двобічні, як статистично значущі оцінювали відмінності при $p < 0,05$ [12].

Результати

Залучені до дослідження пацієнти отримували всі групи препаратів для лікування дисліпідемій, АГ, цукро-

вого діабету, профілактики тромботичних ускладнень [8]. Разом із тим, були і симптомні хворі, тому і за сучасними рекомендаціями [1,2], і суто з лікувальною метою вони потребували перегляду антиангінальної терапії для досягнення ОМТ.

Хоча це є головним першим кроком наступного лікування СС, враховуючи індивідуальні клінічні особливості, частина пацієнтів потребувала також одночасних ранніх інвазивних методів діагностики та лікування, і багатьом хворим як головний захід потрібна була саме ОМТ. До цієї когорти належали 151 (10,5 %) пацієнт із I функціональним класом (ФК) СС, 857 пацієнтів із II ФК (60 %), які потребували ОМТ як першого етапу втручання, і тільки на другому етапі – візуалізації чи тредміл-тесту, залежно від результатів реваскуляризації. Для хворих із III ФК СС (29,5 %), крім ОМТ, лікар одночасно давав рекомендації щодо паралельної подальшої діагностики характеру уражень коронарних артерій. Враховуючи раніше перенесений ІМ, після перегляду антиангінальної терапії частина хворих із СС II ФК (51,8 %) також потребувала інвазивної діагностики уражень (інвазивна коронарна ангіографія) і можливої реваскуляризації, якщо ОМТ не досягнуто. Особливої уваги щодо направлення на інвазивну діагностику потребують хворі, які перенесли ІМ менше ніж 1 рік тому (107 пацієнтів – 20,5 %).

Незважаючи на чіткий сучасний підхід до інвазивної діагностики та реваскуляризації за потреби, вся популяція цього дослідження відповідала критеріям призначення комбінованої антиангінальної терапії, що включала ТМЗ 80 мг ОД, як варіант досягнення ОМТ.

Частина хворих, які вже перенесли реваскуляризацію, але залишалися симптомними, становила 32,5 % (474 пацієнт) – кожний третій хворий. Реваскуляризацію не виконано у 82,9 % жінок і 55,5 % чоловіків ($p < 0,001$). Перенесений ІМ у жінок не змінював ситуацію з реваскуляризацією; 88,9 % чоловіків з перенесеним ІМ реваскуляризовані, у всіх групах значно переважало ЧКВ.

Виходячи із сучасних рівнів оцінки нормального та підвищеного рівня артеріального тиску (АТ), що визначені ЄТК (2024), 12,8 % хворих ($n = 187$; група пацієнтів з АТ $120/80$ мм рт. ст. і менше) потребували тільки оптимізації терапії антигіпертензивним препаратом негемодинамічної дії. Тобто в інших випадках доцільним залишався перегляд дозування і частіше використання антигіпертензивних та антигіпертензивних препаратів, наприклад, комбінації ББ чи АК + модулятор ренін-ангіотензинової системи. Якщо враховувати дані щодо частоти серцевих скорочень (ЧСС), не потребували корекції дози ББ майже 10,0 % цих пацієнтів (ЧСС $51-60$ /хв); імовірно, не потребували ($61-70$ /хв) ще 29,1 %; безумовно потребували додавання та корекції дози 60,0 % хворих (ЧСС $>70-80$ /хв). Якщо навіть *a priori* видалити з останньої групи хворих із нормальним, низьким тиском і можливою високою ЧСС як компенсаторною реакцією (або прийманням дигідропіридинних АК), то 47,8 % пацієнтів безумовно потребували саме перегляду терапії з додаванням антигіпертензивного препарату негемодинамічної дії, ТМЗ 80 мг ОД як препарату вибору у межах цього дослідження.

Додатковими об'єктивними факторами на користь цього підходу є непрямі докази характеру тригерів нападів СС у хворих. Так, крім класичного тригеру нападу – фізичного навантаження (95,8 % випадків), дуже часто визначали емоційний стрес (65,0 %) та ранкові години після сну без навантаження (18,7 %). Імовірно, це свідчить про вплив комплексних механізмів ішемії, крім класичної гемодинамічної епікардіальної обструкції, майже в усіх хворих (83,75 %). Про поширеність кількох тригерів не можна зробити висновок тільки через можливість гіпердіагностики, оскільки наявність емоційного стресу (53,0 %, 61,1 % та 68,7 %; $p < 0,003$) також була асоційована з тяжкістю СС. Ще більш показовим є розподіл щодо нападів у ранні години (6,6 %, 16,1 %, 28,9 %; $p < 0,001$) і відсутність класичних симптомів СС в 31,7 % випадків, наявність еквівалентів СС незалежно від ФК (70,2 %, 79,8 %, 85,2 %; $p < 0,001$).

Прямим підтвердженням комплексних механізмів виникнення ішемії та стенокардії є дані застосування кількох методів вивчення інтракоронарної фізіології, зокрема визначення функціонального резерву коронарного кровотоку (всі – 1-А). За реальних умов на популяційному рівні це є ще одним фактором, що свідчить про доцільність додавання антиішемічного препарату іншої групи і можливість оцінювання результату лікування *ex juvantibus*, що і зроблено під час цього дослідження.

Аналіз складу антиангінальної терапії, яку отримували пацієнти, показав: 416 (28,5 %) хворих, залишаючись симптомними, приймали лише 1 антиангінальний препарат, переважно гемодинамічної дії (ББ – 21,25 %; АК – 3,22 %), тільки антиішемічні препарати без гемодинамічного впливу в монотерапії майже не використовували. Переважання гемодинамічно активних комбінацій зафіксовано і в групі з двох препаратів – 521 пацієнт (35,7 %; зокрема ББ + АК – 9,8 %, ББ + НТД – 5,41 %); комбінація з антиішемічним препаратом частіше представлена групою ББ + ТМЗ (130 пацієнтів; 8,9 %). Щодо останньої комбінації, наголосимо на недостатній дозі ББ, адже домінували початкові та низькі дози. Так, найчастіший ББ бісопролол пацієнти отримували в дозах 2,5–5,0 мг (30,79 %, 59,4 % відповідно), цільову дозу 10 мг призначали на рівні статистичної похибки (6,52 %); ТМЗ призначено тільки в старих лікарських формах, дозовий режим – 35 мг двічі на добу.

Оскільки до дослідження залучено достатню кількість хворих із тяжкою СС, до групи потрібної терапії і більше залучено 423 (28,99 %) пацієнтів зі збереженням тенденції до домінування гемодинамічно активних комбінацій (ББ + АК + НТД). Незрозумілою, але наочною є ситуація, коли з підвищенням ФК СС від I до III визначали однакову частоту монотерапії (23,8 %, 19,9 %, 23,1 %; $p = 0,296$), що вірогідно не змінилася і для комбінації з двох препаратів ($p = 0,116$) і навіть для полівалентної антиангінальної терапії – понад 2 препарати ($p = 0,09$). Крім того, з підвищенням ФК СС за допомогою точного критерію Фішера з поправкою Бонфероні зафіксовано різноспрямовані зміни частоти окремих комбінацій препаратів, зокрема збільшення частоти використання НТД, комбінації АК + М і зменшення щодо івабрадину (I) (табл. 1).

Таблиця 1. Результати попарного порівняння груп із різними ФК СС для виявлення міжгрупових статистично значущих відмінностей характеру лікування

Препарат антиангінальної терапії та комбінація засобів	СС I & СС II	СС II & СС III	СС I & СС III
Нітрати тривалої дії	0,003*	0,038	<0,001*
Івабрадин	0,161	0,094	0,023
Антагоністи кальцію + молсидомін	0,371	0,084	0,070

*: відмінності між відповідними групами та за відповідним препаратом або комбінацією статистично значущі, з урахуванням ефекту множинних порівнянь ($p_{\text{порівняння}} < 0,017$) при загальному рівні значущості 0,05.

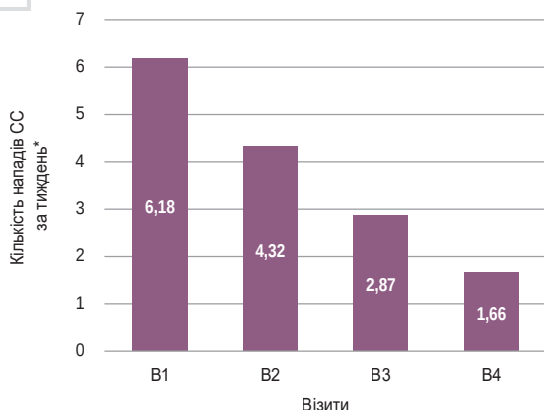
Особливої уваги потребує часте застосування М, що ставало поширенішим зі збільшенням тяжкості СС, навіть у монотерапії (20 пацієнтів), у двокомпонентній комбінації – в 7,54 % (110 пацієнтів), трикомпонентній (+/-) – 29,0 % (48 пацієнтів). Проаналізувавши використання М залежно від тяжкості СС, встановили, що його приймали 37 (24,5 %) пацієнтів з I ФК, 179 (20,7 %) хворих із II ФК, 89 (20,0 %) обстежених із III ФК. Дійшли висновку, що це постійна тривала терапія, з частотою, що не залежить від тяжкості симптомів і можливих механізмів розвитку ішемії чи стенокардії. Подібним чином сформована і тривала антиангінальна терапія не сприяла досягненню позитивних результатів. Так, частота нападів СС на тиждень у хворих, незалежно від приймання класичних форм ТМЗ +/- – на монотерапії становила 6,35 (Ме 5) – 5,95 (Ме 4); 5,73 (Ме 4) – 5,87 (Ме 5) – на подвійній; 5,74 (4,0) – 6,0 (Ме 5) на трикомпонентній +/-.

Групи 1–2 вірогідно не відрізнялися за статтю учасників; у групах 3–4 зафіксовано ($p = 0,039$) переважання чоловіків у групі 3 (ББ+ / ТМЗ–), у групі 4 (ББ– / ТМЗ–) – жінок. За значеннями (Ме) віку, індексу маси тіла, обводу талії, за сімейним анамнезом серцево-судинних захворювань, курінням, тривалістю СС, тривалістю перебігу ІХС значущої різниці в групах порівняльного аналізу, а також між ними та групою 5 не було. У групі 3 більше хворих віком <55 років ($p = 0,014$) і перенесеним ІМ, частотою будь-якої реваскуляризації (< 0,001) порівняно з групою 4; відсутність фізичної активності частіша у групі 2 порівняно з групою 1.

За станом гемодинаміки (АТ, ЧСС – значення Ме), а також відсотком наявності АГ і тахікардії групи аналізу зіставні. Важливою є також зіставність основних тригерів нападу стенокардії та її еквівалентів, відносно частотою підгруп із наявністю СС різних ФК і, головне, для вірогідності висновків щодо лікування. Так, групи аналізу, а також група 5 зіставні за середньою кількістю нападів СС і використання нітратів короткої дії за тиждень.

Не менш значущим для коректності оцінювання якості зміни лікування та прихильності хворого є вихідне порівняння суб'єктивних оцінок обмеження життя через напади СС. Встановлено також абсолютну зіставність груп для аналізу впливу змін терапії. Оцінювання прихильності до антиангінального лікування, яке отримували пацієнти, також не показало вірогідної різниці, але дало змогу виявити тенденцію до домінування низької прихильності до терапії в усіх групах (54,6 % та 56,4 % для груп 1 і 2 відповідно; 50,3 % і 57,3 % у групах 3 і 4 відповідно, 53,3 % у групі 5).

1A



1Б

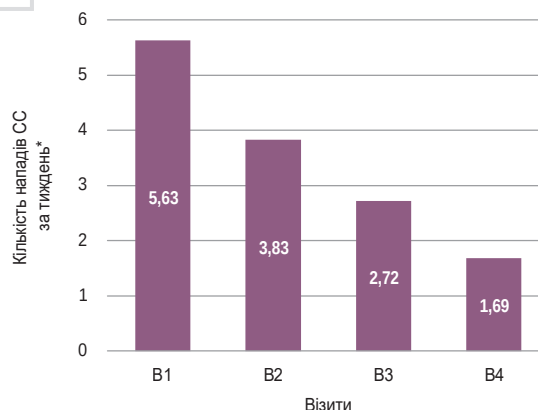
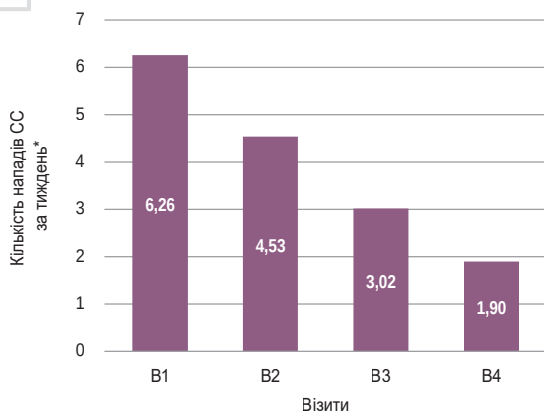


Рис. 1. Динаміка змін частоти нападів стабільної стенокардії за тиждень протягом спостереження у групі 1 – без ТМЗ в анамнезі, призначення ТМЗ 80 вперше, 956 пацієнтів (А) та групі 2 – ТМЗ 20 мг чи 35 мг в анамнезі, переведення на ТМЗ 80, 328 пацієнтів (Б). В1: вихідні дані; В2: через 2 тижні; В3: через 1 місяць; В4: через 3 місяці; *: різниця показників статистично значуща порівняно з В1 ($p < 0,001$).

2A



2Б

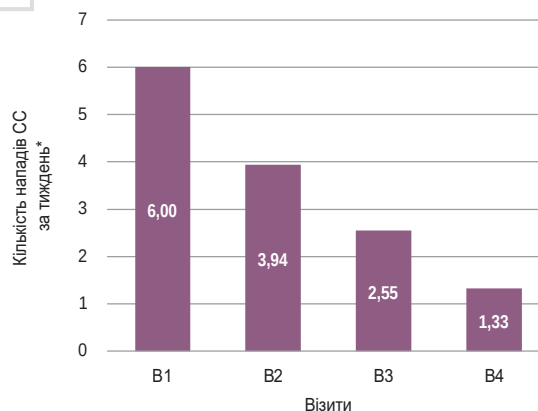


Рис. 2. Динаміка змін частоти нападів стабільної стенокардії за тиждень протягом спостереження у групі 3 – ББ у монотерапії в анамнезі, з призначенням надалі ТМЗ 80, 309 пацієнтів (А) та групі 4 – без ББ і ТМЗ в анамнезі, з одночасним призначенням ББ і ТМЗ 80, 211 пацієнтів (Б). В1: вихідні дані; В2: через 2 тижні; В3: через 1 місяць; В4: через 3 місяці; *: різниця показників статистично значуща порівняно з В1 ($p < 0,001$).

Аналіз інших компонентів базисної терапії, крім тих, що змінювалися за дизайном дослідження, також показав загальну збіговність у групах аналізу з такими винятками: частіша комбінація АК + ТМЗ визначена у групі 2 порівняно з групою 1, частіші сильніші гемодинамічні комбінації (ББ + АК, ББ + НТД і додавання М до схеми лікування) у групі 1. Групи 3 і 4 також дещо відрізнялися на вихідному етапі: встановлено частіше використання АК, НТД і М у групі 4, зокрема і монотерапії М, а також частіше призначення комбінації АК + М / НТД. Група 5 сформована тільки з хворих, які отримували М: у монотерапії – 6,2 % випадків, у комбінації з ББ – 30,1 %, у складі гемодинамічної комбінації з ББ + АК – 15,7 %. Щодо компонентів іншої, не тільки антиангінальної терапії, яку отримували хворі до зміни лікування, то зафіксовано вірогідно меншу частоту статинотерапії в групі 1 порівняно з групою 2 ($p = 0,037$), значно меншу – у групі 4 порівняно групою 3 (77,7% і 49,3 %; $p < 0,001$). У групі 5 зафіксовано високу частоту статинотерапії – 83,0 % випадків.

У результаті порівняльного аналізу зміни лікування груп 1 (ТМЗ – на ТМЗ 80) та 2 (ББ+ / ТМЗ– на ББ+ / ТМЗ 80) встановлено статистично вірогідні (високий рівень значущості, $p < 0,001$) зміни частоти нападів СС за тиждень в обох групах, починаючи вже з другого візиту (рис. 1).

Встановлено, що частота нападів СС за тиждень у групі 1 знизилася в середньому в 3,72 раза, у групі 2 – в 3,33 раза (візити 1–4).

Зафіксовано також позитивну динаміку частоти нападів СС за тиждень у групах 3 (ББ+ / ТМЗ– на ББ+ / ТМЗ 80) та 4 (ББ– / ТМЗ– на ББ+ / ТМЗ+), так само швидко, починаючи з другого візиту (рис. 2). Зниження частоти нападів зівставне, у групі 3 становило в середньому 3,29 раза, у групі 4 – 4,5 раза (додано два препарати різних груп патогенетичної терапії).

Закономірно знизилася частота приймання нітратів: у групі 1 – в 4,96 раза, групі 2 – 4,62 раза, групі 3 – в 4,24 раза, а в групі 4 – аж у 6,93 раза внаслідок застосування нової комбінованої терапії (рис. 3, 4).

3

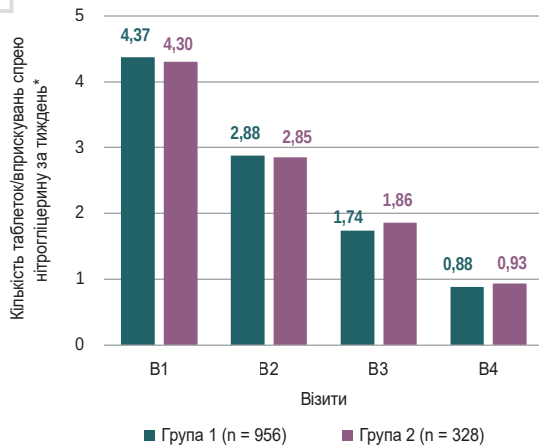


Рис. 3. Динаміка приймання нітратів короткої дії за тиждень протягом спостереження в групі 1 (без ТМЗ → ТМЗ 80) та групі 2 (інші ТМЗ → ТМЗ 80).

4

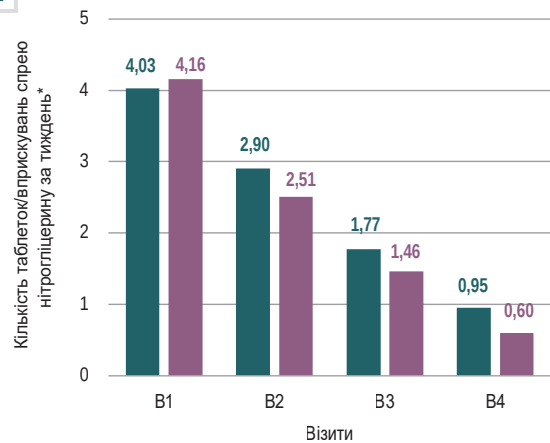


Рис. 4. Динаміка приймання нітратів короткої дії за тиждень протягом спостереження в групі 3 (ББ моно + ТМЗ 80) та групі 4 (ББ / ТМЗ → ББ + ТМЗ 80 одночасно).

В1: вихідні дані; В2: через 2 тижні; В3: через 1 місяць; В4: через 3 місяці; *: різниця показників статистично значуща порівняно з В1 ($p < 0,001$) для всіх груп.

Щодо групи 5 встановлено, що оптимізація спостереження та корекція доз інших препаратів сприяли позитивним змінам. Так, частота нападів СС зменшилася в 4,22 раза, а потреба в нітратах під час нападу – в 5,3 раза.

Отже, динаміка функціонального класу СС позитивна в усіх групах порівняльного аналізу (табл. 2).

Так, частота тяжкої стенокардії (III ФК) знизилася в групах 1 та 2, але вірогідні покращення зафіксовано тільки на третьому візиті ($p = 0,003$) та зберігалися до кінця дослідження ($p = 0,002$).

Для груп 3 і 4 встановлено: частота тяжкої СС на фоні попередньої терапії ББ і тільки додавання ТМЗ змінювалася повільніше, але все одно вірогідно. Для групи 4, пацієнтам якої додано патогенетичну комбінацію ББ + ТМЗ 80, за час спостереження частота тяжкої СС знизилася всемоєро ($p = 0,003$), її майже не діагностували наприкінці дослідження. У групі 5 зміни ФК СС відбувалися повільніше, але також були позитивними. Безумовно, пацієнти визначали суттєве зниження обмежень у повсякденному житті. Найкращу динаміку показників зафіксовано у групі 4.

Підвищення ефективності лікування за об'єктивними критеріями очікувано сприяло значному поліпшенню прихильності до нього. Так, частота низької прихильності у групі 1 знизилася з 54,6 % на початку до 13,6 % наприкінці спостереження (візит 4). Показники у групі 2 становили 56,4% і 14,0 % відповідно, групи 3 – 50,3% і 12,3 %, групи 4 – 57,3 % і 16,8 % відповідно за етапами дослідження, а отже досягла прийнятних частот для подальшої співпраці. Зауважимо, що підвищилися показники високої прихильності до лікування (від групи 1 до 4 наприкінці спостереження) – до 48,0 %, 43,9 %, 46,6 % та 46,2 % відповідно.

Аналіз динаміки АТ та ЧСС показав позитивні зміни і цих параметрів (зниження частоти АГ та тахікардії), що можна також пояснити збільшенням загальної прихильності до лікування. Об'єктивні позитивні зміни

Таблиця 2. Динаміка ФК стабільної стенокардії у групах 1–5

Група дослідження	ФК	Візит 1	Візит 2	Візит 3	Візит 4
		%	%	%	%
1 (n = 956) – без ТМЗ → ТМЗ 80	I	10,1	16,7	31,4	43,9
	II	61,4	63,2	57,2	49,2
	III	28,4	20,2	11,4	6,9
2 (n = 328) – інші ТМЗ → ТМЗ 80	I	10,1	15,7	26,5	49,1
	II	61,4	59,2	54,8	45,1
	III	28,4	25,1	18,7	5,8
p-значення*		0,057	0,181	0,003	0,002
3 (n = 309) – ББ моно + ТМЗ 80	I	11,8	15,4	30,6	44,9
	II	56,2	58,4	54,1	47,3
	III	32,0	26,2	15,3	7,8
4 (n = 211) – ББ / ТМЗ → ББ + ТМЗ 80 одночасно	I	12,1	25,7	39,6	59,9
	II	66,2	61,4	52,8	36,9
	III	21,7	12,9	7,6	3,2
p-значення*		0,034	<0,001	0,014	0,003
5 (n = 306) – М у будь-якій комбінації → надалі лікування без обов'язкового додавання ББ або ТМЗ 80	I	12,1	18,8	32,8	51,4
	II	58,7	61,4	55,2	44,8
	III	29,2	19,8	12,1	3,8

*: обчислене за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона при порівнянні груп на відповідному візиті.

стану хворих закономірно призвели до високої оцінки загальної задоволеності лікуванням (9,5–9,7 бала з 10) і оцінки лікування самими лікарями (оцінка «дуже задоволений» у групах 1–4 – від 66,2 % до 68,6 % випадків відповідно), тобто майже 2/3 від усіх пацієнтів.

Зміни іншої антиангінальної терапії, її характеру та дозового режиму, хоч і не були завданням цього дослідження, також потребували уваги. Очікувано, загальна корекція терапії найчастіша в групі 5 (+М, без цільової зміни терапії) – 90,2 % випадків, що сприяло позитивним результатам у цій групі.

Зміни лікування у всіх групах, крім призначень, передбачених протоколом дослідження, загалом позитивні. Так, у групах 1 і 2 зафіксовано збільшення частоти призначення та дози ББ і АК, зменшилася

частота НТД, протягом дослідження додавалися інші антиішемічні препарати (Р, Нік, І), але високою залишалася частота приймання М, вірогідно частіше – у групі 1 протягом усього спостереження.

У групі 3 встановлено переважне збільшення дози ББ, а у групі 4, де ББ призначено вперше, частота і дозовий режим зберігалися, з певним підвищенням дози на другому візиті.

Додаткове призначення АК і збільшення їхньої дози нечасті в обох парах порівняння (групи 1 і 2, групи 3 і 4). Зауважимо, що у групі з першим призначенням ББ + ТМЗ 80 прибрано НТД зі схеми лікування наприкінці спостереження в 44,0 % випадків, а додатково призначено лише у 3,2 %; крім того, скасували приймання М і не відновили у 28,4 % випадків. З-поміж суто антиангінальних препаратів у групі 3 частіше додавали І.

Обговорення

Незважаючи на значну поширеність хронічної ІХС і велику кількість досліджень у цій галузі, питання щодо оптимізації антиангінальної терапії десятиліттями залишаються дискусійними, призводять до перегляду підходів і головних рекомендацій, не втрачаючи при цьому актуальності.

У перших дослідженнях показано, що патогенетична монотерапія може не поступатися комбінації гемодинамічно активних препаратів внаслідок зменшення негативного впливу на гемодинаміку при збереженні впливу на ішемію [13,14]. Надалі порівнювали суто антиішемічний вплив на кардіоміоцит за допомогою ТМЗ або ТМЗ (або Р, І) у комбінації з будь-яким гемодинамічно активним препаратом, із монотерапією / комбінацією двох гемодинамічних препаратів [15]. Ці дослідження сприяли розвитку концепції «діамантового» підходу до лікування СС та ішемії, що викладена у праці R. Ferrari et al. [16]. У межах цієї концепції як оптимальний підхід запропоновано комбінації гемодинамічно активного препарату (чи препаратів) та антиішемічного препарату (чи препаратів) залежно від тяжкості та особливостей патогенезу випадку. Цю концепцію затверджено двома посліпль європейськими рекомендаціями з лікування ІХС (2019, 2024 роки).

Вибір оптимальної комбінованої терапії першої або другої (в разі симптомності хворого, а також реваскуляризації в анамнезі) лінії, як слушно зазначено в останніх рекомендаціях ЄТК [2], залежить від особливостей індивідуальної клінічної картини, доказової бази щодо окремих препаратів, їхньої соціальної доступності та прихильності хворого. Як найчастіший підхід пропонують призначення ББ (можливо, АК) та препаратів антиішемічної дії з доказовою базою (НТД, ТМЗ, Р, Нік, іноді – І; додавання інших препаратів виключено).

Для дослідження такого підходу і визначення його ефективності в рутинній клінічній практиці в українській популяції здійснили дослідження GO-OD у симптомних хворих на СС із підтвердженим діагнозом ІХС, які перебували на амбулаторному лікуванні. Дизайн і головні результати дослідження викладені у попередніх статтях [8,10,11].

Аналіз антиангінальної терапії вже на початку дослідження опосередковано підтвердив, що інтенсифікація лікування тільки шляхом додавання гемодинамічно активних препаратів не призводить до клінічного покращення. Так, незалежно від приймання одного (28 %), двох (35 %) або трьох (37 %) антиангінальних препаратів гемодинамічної дії, частота нападів СС на тиждень (Ме) у всієї когорти становила 6,35, 5,70 та 5,70 відповідно.

Для визначення оптимального підходу для широкого загалу хворих та уточнення впливу заміни чи додання сучасного антиішемічного препарату, а саме ТМЗ 80 мг у поєднанні з різними компонентами гемодинамічно активної терапії, де в основу покладено ББ, здійснили тримісячне спостереження за хворими, які отримували лікування [8].

Додавання ТМЗ, який діє на рівні кардіоміоциту, до комплексної терапії пацієнтів із хронічною ІХС і стабільною стенокардією підвищує толерантність клітин міокарда до ішемії шляхом інгібування мітохондріальної 3-кетоглікоцил-КоА-тіолази і, як наслідок, збільшує метаболізм глюкози. При цьому ТМЗ спрямовує піруват у мітохондрії, що призводить до меншого виділення протонів і молочної кислоти з ішемізованого міокарда та більшого анаеробного вироблення АТФ із цитозолу. Наслідками цих ефектів є зменшення вільного окиснення жирних кислот і збільшення утилізації глюкози ішемізованим міокардом [17].

Одночасне приймання ББ, які в умовах ішемії знижують вивільнення жирних кислот, посилює дію ТМЗ щодо окиснення глюкози як більш доступного енергетичного субстрату, наближуючи до метаболічної «ситості» міокарда навіть за умов ішемії, оскільки виникає потенціювання позитивної метаболічної дії ББ і зменшення негативної, як-от можливої гіпоглікемії: в умовах меншого вивільнення жирних кислот визначають покращення споживання глюкози внаслідок приймання ТМЗ.

Лікування ТМЗ протягом 3 місяців підвищує рівень високоенергетичних фосфатів у міокарді на 33 % [18], сприяючи стійкому антиангінальному ефекту у пацієнтів із хронічною ішемією і при монотерапії, й у складі комбінованого лікування з ББ або АК [19,20,21]. Втім, це потенціювання ефектів ББ не було постійним, оскільки спочатку форми короткої дії (ТМЗ 20 мг), а потім пролонговані форми ТМЗ (ТМЗ MR 35 мг) не повністю забезпечували метаболічний синергізм з постійною дією сучасної терапії ББ протягом доби. Це змінилось з появою дуже пролонгованої високодозової форми – ТМЗ 80 мг ОД. Тому тестування цієї комбінації в умовах рутинної клінічної практики має важливе значення для досягнення ОМТ як першого важливого кроку удосконалення терапії в усіх симптомних хворих на ІХС і СС.

Велика вибірка дослідження (1529 пацієнтів), залученість хворих і лікарів з усіх регіонів України, діагностовані всі основні функціональні класи СС, достатня частота попередньої реваскуляризації, збалансованість груп за статтю учасників, попередній аналіз частоти та ефективності всіх видів терапії, а не тільки антиангінальної [8,10,11], наявність основних коморбідностей робить дослідження актуальним і практично значущим.

Серед проблем лікування СС завжди достатньо гостро стоїть питання щодо недостатньої частоти реваскуляризації для усунення симптомів, і крім того симптоми часто залишаються у хворих, котрі її перенесли. У цьому дослідженні реваскуляризацію міокарда (найчастіше – ЧКВ) виконано майже кожному третьому пацієнтові, і всі вони, за правилами дослідження, – симптомні. З переліку причин розвитку СС не можна виключити неповну реваскуляризацію, розвиток нових уражень, а також те, що пацієнтам не було призначено індивідуалізовану ОМТ. У межах цього дослідження 88,9 % чоловіків, які перенесли ІМ, реваскуляризовані, у всіх групах значно переважало ЧКВ. Наявність перенесеного ІМ у жінок не змінювала факту вірогідно рідшого виконання реваскуляризації. Відомо, що у когорті жінок, які перенесли ІМ, можлива також більша частота мікроеваскулярної, вазоспастичної СС та MINOCA як форми гострого ІМ [1,2]; це могло об'єктивно знизити частоту реваскуляризації, залишивши напади СС.

Аналіз базисної терапії та клінічних особливостей пацієнтів, котрі залучені до дослідження, дав змогу встановити у групах 1 (ТМЗ– / ТМЗ 80) і 2 (ТМЗ / ТМЗ 80) факт вірогідно нижчої фізичної активності та більшої частоти комбінації АК + ТМЗ у групі 2. У групі 1 (без ТМЗ) частіше призначали сильні гемодинамічні комбінації (ББ + АК; ББ + НТД з додаванням М), але статини постійно отримувала менша кількість пацієнтів. У цій групі частіше на початку в терапії хворі отримували М, призначення якого не було скасовано до кінця спостереження. Зниження кількості нападів СС за тиждень і приймання нітратів короткої дії в обох групах вірогідно нижче у процесі лікування (візити 1–4): у групі 1 – у 3,72 раза, у групі 2 – у 3,33 раза; приймання нітратів – рідше у 4,96 і 4,62 раза відповідно; різниця за змінами частоти і дозового режиму антиангінальних препаратів у групах не значуща. Отже, істотні зміни клінічного стану пацієнтів із групи 2, можливо, відбулися завдяки призначенню форми з тривалою дією – ТМЗ 80, оскільки (незалежно від попереднього приймання форм короткої дії) на початку лікування стан хворих був вірогідно гіршим.

Пацієнти групи 3 (ББ+ / ТМЗ–) молодші порівняно з групою 4 (ББ– / ТМЗ–), частіше – чоловіки, яким виконано реваскуляризацію, у котрих збільшилася частота призначення та доза ББ та І у процесі спостереження. У групі 4 більше жінок, частіше призначали комбінації АК + НТД або М, а також монотерапію М, значно рідше – статини. Протягом спостереження в цій групі зафіксовано певне підвищення дози ББ після початкового призначення, з одночасним скасуванням приймання НТД у 44 % випадків та виключенням М зі схеми лікування.

Клінічні результати у групі одночасного призначення ББ + ТМЗ 80 найкращі: зафіксовано зниження частоти нападів СС в 4,5 раза (візити 1–4), споживання нітратів рекордно знизилася майже всемо (6,93 раза), частота тяжкої СС III ФК знизилася в 7 разів, такі випадки майже не визначали. У цій групі також встановлено максимальне зменшення обмеженості повсякденної життєдіяльності. Група 3 (із заміною звичайного ТМЗ на ТМЗ 80) також мала позитивну

динаміку, але менш виразну: частота нападів СС знизилася у 3,29 раза, споживання нітратів – в 4,24 раза.

Отже, констатуємо, що патогенетична передумова потенціювання позитивного ефекту одночасного приймання ББ і ТМЗ 80 дійсно реалізується в клінічній практиці і залежить від лікарської форми препарату. Очікувано, що в групі 5 із передбаченим дизайном дослідження призначенням М на вихідному етапі, незважаючи на максимальну частоту приймання статинів, корекція антиангінальної терапії зі збільшенням доз препаратів зафіксована майже в усіх хворих (90,2 %), а зниження частоти нападів СС і споживання нітратів, хоча теж було суттєвим (4,2 і 5,3 раза), відбувалося значно повільніше (на третьому і четвертому візитах, на відміну від груп 1–4 із покращенням вже на другому візиті).

Щодо настільки широкого й абсолютно необґрунтованого жодними рекомендаціями (ані закордонними, ані українськими) з лікування хронічної ІХС і СС призначення молсидоміну, треба посылатися на інструкцію до препарату [22]. Згідно з нею, його призначення для профілактики нападів СС обмежене непереносністю НТД. Нині є кілька доказових препаратів, зокрема і для таких випадків, – ТМЗ 80, Р, І, Нік. За результатами цього дослідження, той факт, що М не рекомендований для базисної терапії СС, є обґрунтованим і водночас характеризує лікувальну інерцію у зміні терапевтичних підходів, якої слід уникати.

Зіставлення результатів нашого дослідження з аналогічним ONCAPS [23], де хворих на СС різних функціональних класів переводили з низьких форм ТМЗ на ТМЗ 80 мг, показало: така зміна терапії за тримісячний період спостереження сприяла зменшенню частоти нападів СС утричі, і ці дані відповідають результатам, що зафіксовані у нашому дослідженні у групі 2 (зменшення в 3,33 раза, навіть з уточненням щодо тривалості діагнозу ІХС, а саме порівняння підгруп із тривалістю захворювання 5–10 років, що домінувала у нашому дослідженні).

Висновки

1. Популяція хворих із діагнозом хронічної ІХС і СС різних функціональних класів в Україні залишається симптомною, незважаючи на доволі високу частоту попередньої реваскуляризації та використання монотерапії або комбінацій двох або трьох антиангінальних препаратів гемодинамічної дії, що потребує перегляду антиангінальної терапії для досягнення ОМТ.

2. Особливістю антиангінальної терапії в рутинній практиці в Україні є невиправдано часте і безпідставне використання молсидоміну і в монотерапії, і в схемах комбінованої терапії, що не сприяє підвищенню ефективності.

3. Додавання ТМЗ 80 мг до схеми лікування, що передбачала будь-яку попередню комбінацію антиангінальних препаратів, або перехід з приймання інших форм ТМЗ на форму ТМЗ 80 мг сприяло статистично вірогідному покращенню клінічного стану хворих (зменшення частоти нападів СС, приймання нітратів короткої дії на тиждень та обмеження життєдіяльності). Максимальний позитивний ефект від додавання

ТМЗ 80 мг до схеми лікування зафіксовано в групі з одночасним початком терапії ББ, якщо таку комбінацію раніше не застосовували, попри приймання попередньої будь-якої комбінації гемодинамічно активних антиангінальних препаратів.

Обмеження дослідження

Дослідження відкрите, не-плацебо контрольоване без суворих обмежень щодо зміни іншої антиангінальної терапії та режиму дозування препаратів, які вивчали (дозовий режим ББ у групах порівняльного аналізу).

Етичне схвалення

Отримано позитивний висновок № 1-21 Етичної комісії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України» про можливість проведення епідеміологічного дослідження, згідно з протоколом від 16.02.2021 року № ІС4-06795-067-UKR.

Фінансування

Дослідження здійснили за підтримки ТОВ «Серв'є Україна».

Подяки

Колектив авторів щиро вдячний усім учасникам дослідження. Київ: Огороднійчук А. С., Підобід М. Д., Комінко О. В., Кітарева В. І., Пророченко І. В., Овсянник І. В., Яновська К. О., Чевжик К. О., Яценко А. М., Рудь В. М., Перевертнюк Н. М., Самбір О. В., Лукашенко І. О., Тігарі Т. А., Волкова Н. І., Вітренко С. Г., Скуратович О. А., Барчіна І. В., Трубіна С. Ю., Ціва Т. А., Шаніна С. І., Чернописька З. Б., Носова Н. М., Юрченко Н. Е.; Бровари: Юрченко Л. В.; Біла Церква: Яремчук М. Л.; Вінниця: Токарчук Ю. В., Присяжнюк А. В., Душкевич М. Т., Вознюк А. Ю., Осипенко І. П., Малачевська А. І.; Бердичів: Лозінський С. Ф.; Житомир: Гуз Н. А., Німець О. В.; Умань: Ольховецький В. М.; Черкаси: Кулик А. В., Зінченко О. М.; Рокитне: Мітицька І. С.; Буча: Лук'янчук Т. В.; Ірпінь: Антонівська Н. В.; Чернігів: Грищенко Л. В., Онищук О. І.; Дніпро: Титаренко В. О., Биковська Л. Ю., Златкіна О. О., Жилок Н. Ю., Бабієнко О. А., Мірошниченко Г. О., Українець О. П., Соколовська В. М., Коцаба Н. В., Крамаренко В. В., Ткаленко О. М., Пономарьова О. В., Фролікова В. М., Петулько О. М.; Кривий Ріг: Магденко Н. М., Рудік Л. С., Курбет Н. В., Мальцев С. В.; Запоріжжя: Шльонський Б. А., Милославська Ю. О., Величко К. В., Давиденко В. В., Комарова-Лазько О. В., Малихіна І. Ю., Скрипник Л. В., Надєїна Н. В., Пумпинець А. Г., Назарова І. Л., Войтюк Ю. О., Гура Ю. В., Біла Г. В.; Полтава: Андреева Л. М., Роєнко О. М., Дацун І. Г.; Миргород: Василенко Л. О.; Горішні Плавні: Лантратова О. Г.; Гадяч: Кулик Н. М.; Кременчук: Стебельська М. М.; Харків: Бережна Т. П., Батанова І. В., Масандіка Н. А., Мухортів С. М., Молотягіна С. П., Гриненко К. В., Скобелева О. О., Старіченко В. О., Корчагіна Д. А., Веселова Г. С., Аветисянц І. В., Макаренко Л. Я., Залізничак О. В., Литвиненко О. А., Білоус Н. М., Бондаренко Т. І., Мірошник Т. Д., Магдалиць Т. І., Шевченко Т. І., Іваненко О. М.; Суми: Герасимець В. О., Губар А. О., Ярова О. Д.; Херсон: Кутюков В. І., Спіріна О. І., Карпенко Л. Д.; Миколаїв: Поліщук І. В., Бовкунова І. О.; Одеса: Лісова Н. Є., Ріспасєв У. Д., Кундальська О. В., Столярова Н. М., Стах О. М., Корнієнко Г. С., Пламеневська С. А., Снісаренко Т. Ю., Тетенко Н. М., Байдан І. С.; Львів: Халавка Г. І., Чушак С. С., Коростиль Л. В., Гарцула Н. Т., Власюк Ж. Г., Пірко І. А., Яніцька Г. З., Гуцул О. І.; Хмельницький: Бонар О. О., Козак І. М., Д'якова І. Г., Петрова І. М., Прилепа О. О., Яржемська І. Л.; Рівне: Самусенко О. О., Підлісна В. С.; Мостиська: Фартух М. І.; Пустомити: Черемісіна І. А.; Івано-Франківськ: Панчук Л. М., Саюк М. В.; Коломия: Цимбалюк У. Б.; Іршава: Ізай Д. В.; Виноградів: Цуцун Ю. Т.; Тячів: Шурдюк (Ганко) Н. О.; Ужгород: Цюка А. В.; Червоноград: Ярицька І. Ю.; Жовква: Шняк І. Ю.; Калуш: Андрусів М. В.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.12.2025

Після доопрацювання / Revised: 09.02.2026

Прийнято до друку / Accepted: 18.02.2026

Відомості про авторів:

Коваль О. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0776-0603

Пархоменко О. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ; чл.-кор. НАМН України.

ORCID ID: 0000-0002-3563-9627

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Тихонова С. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, Одеський національний медичний університет, Україна

ORCID ID: 0000-0002-5501-785X

Information about the authors:

Koval O. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 3, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Parkhomenko O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Scientific Center "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" of NAMS of Ukraine, Kyiv; Corresponding Member of NAMS of Ukraine.

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Tykhonova S. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Odesa National Medical University, Ukraine.



Олена Коваль (Olena Koval)

olenakovaldsnu@gmail.com

References

- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2023;82(9):833-955. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.003
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177. Erratum in: Eur Heart J. 2025;46(16):1565. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf079
- Bravo PE, Cappola TP. Mental stress-induced myocardial ischemia: When the mind controls the fate of the heart. JAMA. 2021;326(18):1803-4. doi: 10.1001/jama.2021.18766
- Vaccarino V, Almuwaqqat Z, Kim JH, Hammad M, Shah AJ, Ko YA, et al. Association of Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia With Cardiovascular Events in Patients With Coronary Heart Disease. JAMA. 2021;326(18):1818-28. doi: 10.1001/jama.2021.17649
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391:31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9
- Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. Am J Cardiol. 2005;95(3):311-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.09.025
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 2005;26(23):2529-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehi586
- Parkhomenko OM, Tykhonova SA, Koval OA, Kolesnyk MY. [Characteristics of patients with CAD and stable angina in Ukraine, assess-

- ment of treatment approaches according to the multicenter GO-OD study]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(2):7-20. Ukrainian. doi: [10.31928/2664-4479-2024.2.720](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.2.720)
9. Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G, et al. Evaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées [Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001;94(8):839-42. French.
 10. Tykhonova SA, Parkhomenko OM, Koval OA, Kolesnyk MY. [Features of angina pectoris and management of patients with stable ischemic heart disease depending on gender, age and concomitant clinical conditions in the real outpatient practice of cardiologists in Ukraine]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(4):35-52. Ukrainian. doi: [10.31928/2664-4479-2024.4.3552](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.3552)
 11. Parkhomenko OM, Kolesnyk MY, Koval OA, Tykhonova SA. [Clinical characteristics and management of post-myocardial infarction patients with stable angina in the outpatient practice of Ukrainian cardiologists (GO-OD study)]. *Zaporozhye Medical Journal*. 2025;27(1):5-12. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2025.1.316149](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.1.316149)
 12. Conover WJ, Iman RL. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. *Am Stat*. 1981;35(3):124-9. doi: [10.2307/2683975](https://doi.org/10.2307/2683975)
 13. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet*. 1991;338(8774):1036-9. doi: [10.1016/0140-6736\(91\)91900-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91900-f)
 14. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996;17(1):96-103. doi: [10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014699](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014699)
 15. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, Athanasiades D, Toutouzas P. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Investig*. 1997;13(1):8-14. doi: [10.2165/00044011-199713010-00002](https://doi.org/10.2165/00044011-199713010-00002)
 16. Ferreri R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):120-32. doi: [10.1038/nrcardio.2017.131](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.131)
 17. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res*. 2000;86(5):580-8. doi: [10.1161/01.res.86.5.580](https://doi.org/10.1161/01.res.86.5.580)
 18. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, Esposito A, Palloschi A, Latuada G, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(8):942-8. doi: [10.1093/eurheartj/ehi816](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi816)
 19. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs*. 1999;58(1):143-57. doi: [10.2165/00003495-199958010-00016](https://doi.org/10.2165/00003495-199958010-00016)
 20. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(3):279-88. doi: [10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x)
 21. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780-5. doi: [10.1016/j.ijcard.2014.10.149](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149)
 22. State register of medicinal products. Molsydomin [Molsidomine]. [cited 2025 Dec 2]. Ukrainian. Available from: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%EC%EE%EB%F1%E8%E4%EE%EC%B3%ED>
 23. Tomcsányi J, Szakács L. [Effectiveness of trimetazidine prolong in stable coronary artery disease. Multicenter, prospective, observational study, ONECAPS study]. *Orv Hetil*. 2018;159(38):1549-55. Hungarian. doi: [10.1556/650.2018.31251](https://doi.org/10.1556/650.2018.31251)

Glucose-potassium ratio and pulmonary capillary wedge pressure as complementary prognostic markers in ischemic heart failure with preserved ejection fraction

V. A. Lysenko^{1B,C,D,E}, V. V. Syvolap^{1A,C,E,F}, L. L. Vorontsova^{1D,C,D}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Keywords:

HFpEF, glucose-potassium ratio, pulmonary capillary wedge pressure, cardiorenal syndrome.

Pathologia.

2026;23(1):22-28

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a complex syndrome characterized by multi-organ involvement, systemic inflammation, and metabolic dysregulation. Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) reflects hemodynamic congestion, while the glucose-potassium ratio (GPR) has emerged as a non-invasive marker of renal tubular dysfunction and metabolic stress. The prognostic value of GPR, alone and in combination with PCWP, remains underexplored in patients with ischemic HFpEF.

Aim. To investigate the independent and complementary prognostic significance of the glucose-potassium ratio (GPR) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) in predicting 5-year adverse outcomes in patients with ischemic HFpEF.

Materials and methods. Eighty-eight patients with ischemic HFpEF (NYHA functional class II–IV, stage II A–B; 41 men, 47 women; 59 with sinus rhythm and 29 with atrial fibrillation) were prospectively followed for 5 years. Baseline PCWP was estimated non-invasively using transthoracic echocardiography according to ESC/ASE recommendations, with the formula: $PCWP \text{ (mmHg)} = 1.24 \times (E / e') + 1.9$, where E is the early mitral inflow velocity and e' is the early diastolic mitral annular velocity. GPR was calculated from serum glucose and potassium. Receiver operating characteristic (ROC) analysis identified optimal cut-offs (GPR >1.18, PCWP >14.16 mmHg). Univariate and multivariate logistic regression models assessed the association with the composite endpoint of heart failure hospitalization or cardiovascular death/

Results. During follow-up, 9 patients (10.2 %) reached the composite endpoint. In univariate analysis, GPR >1.18 and PCWP >14.16 mmHg predicted adverse events (OR 11.15, p = 0.0048; OR 8.52, p = 0.0044, respectively). Serum glucose and potassium levels considered separately were not associated with outcomes. In multivariate analysis, both GPR (OR 9.79, p = 0.039) and PCWP (OR 7.51, p = 0.019) remained independent predictors. The combined model demonstrated high discriminative ability (AUC 0.837, p = 0.0007), indicating complementary but non-overlapping prognostic information.

Conclusions. In ischemic HFpEF, GPR and PCWP are robust, independent predictors of long-term adverse outcomes. GPR serves as a practical non-invasive surrogate of hemodynamic stress, offering prognostic insight comparable to invasive measurement. Their combined assessment may enhance risk stratification and guide personalized management strategies.

Ключові слова:

ХСНзбФВ ЛШ, глюкозо-калійове відношення, тиск заклинювання легеневих капілярів, кардіоренальний синдром.

Патологія. 2026.

Т. 23, № 1(66).
С. 22-28

Глюкозо-калієве відношення та тиск заклинювання в легеневих капілярах як додаткові прогностичні маркери при ішемічній серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду

В. А. Лисенко, В. В. Сиволап, Л. Л. Воронцова

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСНзбФВ ЛШ) – складний синдром, що характеризується мультиорганным ураженням, системним запаленням і метаболічною дисрегуляцією. Тиск заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК) характеризує гемодинамічну застійну перевантаженість, а глюкозо-калієве відношення (ГКВ) останнім часом визначають як неінвазивний маркер тубулярного та метаболічного стресу нирок. Прогностичне значення ГКВ і самостійно, і в поєднанні з ТЗЛК залишається недостатньо вивченим у пацієнтів із ХСНзбФВ ЛШ ішемічного ґенезу.

Мета роботи – дослідити незалежну та взаємодоповнювальну прогностичну значущість ГКВ і ТЗЛК у прогнозуванні п'ятирічних несприятливих наслідків у пацієнтів з ішемічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Матеріали і методи. У проспективне дослідження залучено 88 пацієнтів з ішемічною ХСНзбФВ ЛШ (II–IV ФК за NYHA, II A–B стадія): 41 чоловіка та 47 жінок; 59 осіб із синусовим ритмом, 29 – із фібриляцією передсердь. Тривалість спостереження – 5 років. Базальний ТЗЛК оцінювали неінвазивно за допомогою трансторакальної ехокардіографії за рекомендаціями ESC/ASE з використанням формули: $ТЗЛК \text{ (мм рт. ст.)} = 1,24 \times (E / e') + 1,9$, де E – швидкість раннього діастолічного трансмітрального потоку, e' – швидкість раннього діастолічного руху кільця мітрального клапана. ГКВ обчислювали як відношення рівня глюкози сироватки до рівня калію. За допомогою ROC-аналізу визначали оптимальні порогові значення (ГКВ >1,18; ТЗЛК >14,16 мм рт. ст.). Зв'язок із комбінованою кінцевою точкою (госпіталізація з приводу серцевої недостатності або серцево-судинна смерть) оцінювали за допомогою уніваріантної та мультиваріантної логістичної регресії.

Результати. Протягом періоду спостереження комбінованої кінцевої точки досягли 9 (10,2 %) пацієнтів. В уніваріантному аналізі ГКВ $>1,18$ та ТЗЛК $>14,16$ мм рт. ст. достовірно прогнозували несприятливі події (ВШ 11,15; $p = 0,0048$ та ВШ 8,52; $p = 0,0044$ відповідно), а рівні глюкози та калію окремо прогностичного значення не мали. У мультиваріантному аналізі ГКВ (ВШ 9,79; $p = 0,039$) та ТЗЛК (ВШ 7,51; $p = 0,019$) залишалися незалежними предикторами. Комбінована модель характеризувалася високою прогностичною точністю (AUC 0,837; $p = 0,0007$), підтверджуючи незалежну та комплементарну прогностичну цінність маркерів.

Висновки. У пацієнтів з ішемічною ХСНзбФВ ЛШ глюкозо-калієве відношення та ТЗЛК – надійні незалежні предиктори віддалених несприятливих подій. ГКВ можна використовувати як практичний неінвазивний маркер гемодинамічного стресу з прогностичною цінністю, що зіставна з інвазивним оцінюванням. Їх комбіноване застосування покращує стратифікацію ризику та підтримує персоналізований підхід до ведення пацієнтів.

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) remains one of the most challenging conditions in contemporary cardiology, characterized by high burden of morbidity and a complex, multi-organ pathophysiological profile [1,2]. Unlike heart failure with reduced ejection fraction, the progression of HFpEF is driven not only by myocardial stiffness but also by systemic inflammation, metabolic dysregulation, and early involvement of extracardiac organs [3,4]. Recent consensus documents, including the 2025 HFA/ESC position papers, emphasize that venous congestion and its impact on end-organ function – particularly within the cardiorenal axis – are critical determinants of disease progression and adverse clinical outcomes [5,6].

The central pathophysiological hallmark of HFpEF is the elevation of left ventricular filling pressures, which is hemodynamically represented by the pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). While PCWP is the gold standard for diagnosing hemodynamic congestion in cardiology, its significance extends far into nephrological practice [7,8]. Recent studies have demonstrated that estimated PCWP serves as a reliable marker for assessing fluid overload and determining “dry weight” in patients with renal dysfunction, underscoring its role as a universal indicator of systemic congestion [9].

In the context of the cardiorenal syndrome, elevated PCWP leads to retrograde venous congestion, which increases renal venous outflow pressure and impairs the transrenal pressure gradient. This hemodynamic stress is particularly detrimental to the renal tubulointerstitium – a metabolic powerhouse highly sensitive to hypoxia [10,11]. Chronic congestion-induced tubular injury disrupts the reabsorption of essential electrolytes and metabolites, contributing to progressive renal dysfunction and adverse prognosis [12,13]. However, despite its importance, the routine use of invasive PCWP measurement for longitudinal risk stratification is limited by procedural complexity and associated risks [14,15].

These limitations have stimulated interest in identifying non-invasive biochemical markers capable of reflecting the renal metabolic response to hemodynamic stress. The glucose-potassium ratio (GPR) has recently emerged as a promising indicator of tubulointerstitial and metabolic dysfunction [10,12]. Integrating alterations in glucose metabolism, potassium handling, insulin resistance, and sympathetic nervous system activation, GPR may capture the systemic biological response to venous congestion more sensitively than either parameters considered individually [12,16]. While GPR has shown prognostic relevance in short-term follow-up, its relationship with invasive hemodynamic parameters remains insufficiently explored,

particularly in patients with ischemic HFpEF – a high-risk subgroup with pronounced microvascular dysfunction and susceptibility to cardiorenal interactions [4,16].

Therefore, the aim of this study was to evaluate the independent and combined prognostic significance of the GPR and non-invasively measured PCWP for predicting 5-year adverse outcomes in patients with ischemic HFpEF.

Aim

To evaluate the independent and combined prognostic value of the glucose-potassium ratio and non-invasively measured pulmonary capillary wedge pressure for predicting 5-year adverse outcomes in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction.

Materials and methods

This prospective cohort study was conducted at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, based in the cardiology department “City Hospital No. 6,” Zaporizhzhia, Ukraine, in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. The study protocol was approved by the local Ethics Committee, and all participants provided written informed consent.

After signing informed consent, 88 patients with ischemic chronic heart failure (CHF), New York Heart Association (NYHA) functional class II–IV, stage II A–B, were enrolled. Of these, 41 (46.6 %) were male and 47 (53.4 %) female. According to heart rhythm, 59 patients (67 %) had sinus rhythm and 29 (33 %) had atrial fibrillation. The two groups were comparable in baseline characteristics: age (70.30 ± 10.16 years vs. 69.59 ± 8.45 years, $p = 0.483$), height (167.20 ± 10.21 cm vs. 170.24 ± 8.68 cm, $p = 0.345$), body weight (80.21 ± 17.66 kg vs. 86.93 ± 19.92 kg, $p = 0.317$), and body surface area (1.89 ± 0.23 m² vs. 1.97 ± 0.24 m², $p = 0.153$).

Inclusion criteria: age ≥ 18 years; clinical and objective evidence of CHF (NYHA II–IV); documented ischemic heart disease (history of MI, stable angina, or ECG / angiographic evidence of coronary artery disease); previous PCI or CABG; written informed consent.

Exclusion criteria: acute coronary syndrome or stroke within the previous 6 months; acute infection or decompensated diabetes mellitus; severe renal impairment glomerular filtration rate (GFR <30 mL/min/1.73 m²); significant hepatic disease, malignancy, or psychiatric illness; patient refusal to participate.

Ischemic CHF was diagnosed according to the 2021 Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure by the Ukrainian Cardiology Association and the Ukrainian Association of Heart Failure Specialists. HFpEF diagnosis was confirmed according to the HFA-PEFF diagnostic algorithm [17,18]. Echocardiographic assessment was performed using an Esaote MyLab Eight system (Italy) in accordance with standard guidelines. Parameters measured included LV end-diastolic and end-systolic dimensions (LVEDD, LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF), relative wall thickness (RWT), LV myocardial mass index (LVMI, Penn convention), left atrial volume index (LAVI), early diastolic filling velocity (E), medial and lateral mitral annular early diastolic velocities (E' med, E' lat), and the E/e' ratio [19,20].

Baseline blood samples were collected for determination of serum glucose and potassium. The glucose-potassium ratio was calculated using the following formula: $GPR = \text{serum glucose (mmol/L)} / \text{serum potassium (mmol/L)}$.

Baseline pulmonary capillary wedge pressure was estimated non-invasively using transthoracic echocardiography according to current ESC/ASE recommendations [9]. Early diastolic mitral inflow velocity (E, cm/s) and early diastolic mitral annular velocity (e', cm/s) were measured at the septal and lateral annulus. The mean E/e' ratio calculated and used to estimate PCWP using the formula: $PCWP \text{ (mmHg)} = 1.24 \times (E / e') + 1.9$.

Additional echocardiographic parameters, including LAVI and peak tricuspid regurgitation velocity (TRV), were assessed to improve the accuracy of PCWP estimation [21].

Data were analyzed using Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA), license No. JPZ804I382130ARCN10-J and MedCalc 10.2.0.0. Continuous variables were tested for normality using the Shapiro–Wilk test and presented as mean $\pm$ SD or median (Q25–Q75), as appropriate. Between-group comparisons were performed using T-tests or Mann–Whitney tests. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine optimal cut-off values for GPR and PCWP. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to estimate odds ratios (ORs) and 95 % confidence intervals (CIs) for adverse cardiovascular events over a 5-year follow-up. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

During a 5-year follow-up period, 9 patients (10.2 %) reached the composite primary endpoint of heart failure hospitalization or cardiovascular death.

The diagnosis of HFpEF in all enrolled patients was confirmed using a structured, multiparametric approach, primarily based on the HFA-PEFF diagnostic algorithm [17]. Each patient underwent scoring of major and minor criteria, resulting in a total score of 5 points, which is consistent with the threshold for HFpEF and reflects structural, functional, and hemodynamic abnormalities characteristic of this syndrome.

In addition to the HFA-PEFF score, further supported by complementary diagnostic algorithms and criteria recommended in current guidelines. Echocardiographic

assessment of diastolic function performed according to ASE/EACVI recommendations, included evaluation of E/E' ratio, LAVI, and pulmonary artery systolic pressure (PASP). These parameters confirmed impaired diastolic relaxation and elevated filling pressures consistent with HFpEF. Moreover, a systematic exclusion of alternative causes of heart failure symptoms, including significant valvular disease, pulmonary hypertension from non-cardiac causes, and primary cardiomyopathies, was conducted to ensure diagnostic specificity.

Together, these multiple layers of assessment – structural, functional, and hemodynamic – provided robust confirmation of HFpEF, complementing the HFA-PEFF score. This multiparametric validation increases confidence in the accuracy of the study cohort and strengthens the interpretation of subsequent prognostic analyses.

Baseline demographic and clinical characteristics did not differ significantly between patients with and without adverse events (Table 1).

Baseline echocardiographic and hemodynamic parameters, as presented in Table 1, showed that left atrial diameter (LAd) was significantly larger in patients with atrial fibrillation, reflecting atrial remodeling associated with arrhythmia. Early diastolic velocities (E' med and E' lat) were higher in this group, suggesting altered diastolic relaxation and reduced myocardial compliance. Other parameters, including LV dimensions, ejection fraction, pulmonary pressures, and metabolic indices, were comparable across rhythm subgroups, indicating similar baseline cardiac function.

To determine the optimal cut-off value of the glucose-potassium ratio for predicting adverse outcomes in this population of patients, ROC analysis was performed.

According to the ROC analysis, the optimal cut-off value of the GPR for predicting the composite endpoint was ≥ 1.1697 , with a sensitivity of 88.9 % and a specificity of 60.8 %. Area under the curve 0.758; standard error 0.101; 95 % CI 0.655–0.843; z statistic 2.671; $p = 0.0076$ (Fig. 1).

Clinically, GPR reflects the combined effects of glucose metabolism and potassium homeostasis, which may capture subtle metabolic and tubulointerstitial stresses that predispose patients to adverse outcomes. Elevated GPR likely represents enhanced myocardial vulnerability to metabolic perturbations, which is not apparent when evaluating glucose or potassium individually.

Similarly, ROC curve analysis identified an optimal cut-off value of >14.16 mmHg for pulmonary capillary wedge pressure, demonstrated sensitivity 77.78 %, specificity 74.68 %. Area under the curve 0.714; standard error 0.0966; 95 % CI 0.608–0.806; $p = 0.0076$.

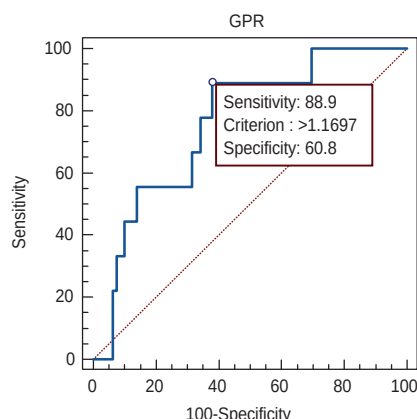
PCWP is a direct measure of left ventricular filling pressure and hemodynamic congestion, which are central in the pathophysiology of HFpEF. Patients exceeding this threshold are more prone to volume overload, pulmonary congestion, and symptomatic deterioration, explaining the observed association with hospitalization and cardiovascular death.

No significant difference in discriminative performance between GPR and PCWP was observed ($\Delta AUC = 0.0436$; $p = 0.744$), suggesting complementary roles in risk stratification. The lack of a significant difference in AUC between GPR and PCWP ($\Delta AUC = 0.0436$; $p = 0.744$) suggests

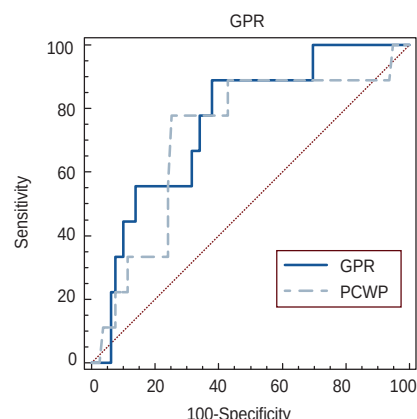
Table 1. Structural-geometric and functional parameters of the heart in patients with ischemic CHF with preserved left ventricular ejection fraction

Parameter, measurement units	HFpEF, n = 88	HFpEF with sinus rhythm, n = 59	HFpEF with atrial fibrillation, n = 29	p
Age, years	69.46 ± 9.33	69.32 ± 10.31	69.59 ± 8.45	0.968
Height, cm	168.44 ± 9.90	166.57 ± 10.86	170.24 ± 8.68	0.167
Weight, kg	85.32 ± 18.78	83.64 ± 17.73	86.93 ± 19.92	0.539
Body mass index, kg/m ²	25.20 ± 4.72	24.99 ± 4.39	25.40 ± 5.08	0.774
Body surface area, m ²	1.95 ± 0.23	1.92 ± 0.23	1.98 ± 0.24	0.296
LAd, cm	5.05 ± 0.69	4.81 ± 0.67	5.29 ± 0.64	0.015
LVEDD, cm	5.30 ± 0.74	5.47 ± 0.84	5.12 ± 0.60	0.129
LVESD, cm	3.38 ± 0.67	3.47 ± 0.78	3.30 ± 0.54	0.566
LVEF, %	65.26 ± 7.82	66.46 ± 7.64	64.10 ± 7.95	0.257
RWT, cm	0.42 ± 0.15	0.43 ± 0.18	0.42 ± 0.13	0.962
LVMI, g/m ²	126.49 ± 40.71	129.86 ± 48.03	123.24 ± 32.67	0.743
PASP, mmHg	47.19 ± 11.39	44.18 ± 11.92	49.66 ± 10.50	0.145
E/e' med, c. u.	8.78 ± 5.41	8.11 ± 3.87	9.44 ± 6.57	0.534
E' med, cm/s	9.12 ± 3.41	7.61 ± 2.04	10.59 ± 3.84	0.001
E' lat, cm/s	11.79 ± 4.09	10.04 ± 3.44	13.41 ± 4.03	0.001
LAVI, ml/m ²	47.23 ± 17.23	43.40 ± 6.96	50.42 ± 22.98	0.855
PCWP, mmHg	12.36 ± 5.97	11.95 ± 4.80	12.78 ± 7.15	0.898
Systolic blood pressure	149.61 ± 12.06	149.61 ± 13.75	149.62 ± 10.43	0.774
Potassium, mmol/l	4.37 ± 0.31	4.36 ± 0.35	4.38 ± 0.27	0.930
Sodium, mmol/l	143.77 ± 3.22	143.24 ± 2.95	144.28 ± 3.42	0.254
Blood glucose, mmol/l	5.08 ± 1.04	5.24 ± 1.20	4.92 ± 0.86	0.434
GPR	1.17 ± 0.25	1.21 ± 0.29	1.13 ± 0.20	0.350

1



2

**Fig. 1.** Cut-off point for the glucose-potassium ratio ≥ 1.1697 , sensitivity 88.9 %, specificity 60.8 %; $p = 0.0076$.**Fig. 2.** Discriminative performance between GPR and PCWP.

that these parameters provide complementary prognostic information, reflecting distinct pathological axes: metabolic stress versus hemodynamic burden (Fig. 2).

In univariate logistic regression analysis, $GPR > 1.18$ was associated with a markedly increased risk of the composite endpoint (OR 11.15; 95 % CI 1.33–93.50; $p = 0.0048$). Serum glucose and potassium, when analyzed as individual continuous variables, were not significantly associated with outcomes. This underscores the clinical relevance of integrated metabolic assessment in HFpEF, where isolated parameters may fail to reveal underlying risk.

Similarly, $PCWP > 14.16$ mmHg emerged as a significant univariate predictor (OR 8.52; 95 % CI 1.65–44.14; $p = 0.0044$). This confirms the importance of hemodynam-

ic congestion as a driver of clinical deterioration. Elevated PCWP represents a direct measure of left ventricular filling pressures and correlating with exercise intolerance, pulmonary congestion, and increased hospitalization risk.

In the multivariate model including both parameters, GPR (OR 9.79; 95 % CI 1.12–85.68; $p = 0.039$) and PCWP (OR 7.51; 95 % CI 1.38–40.96; $p = 0.019$) remained independent predictors, emphasizing the additive value of combining metabolic and hemodynamic assessments (Table 2).

Finally, a combined model PCWP and GPR achieved the highest prognostic discrimination (AUC 0.837, $p = 0.0007$), supporting the concept that coupling hemodynamic congestion with metabolic tubulointerstitial stress provides a more comprehensive assessment of risk in

Table 2. Multivariate prediction model of adverse cardiovascular events during the five year of follow-up for glucose-potassium ratio and PCWP

Variable	Odds Ratio	95 % CI	p
GPR	9.7888	1.1183 – 85.6830	0.0393
PCWP	7.5091	1.3767 – 40.958	0.01984

ischemic HFpEF. These findings highlight the potential utility of early identification of high-risk patients to guide targeted therapeutic interventions.

Discussion

The present study demonstrates that in patients with ischemic HFpEF, the glucose-potassium ratio and pulmonary capillary wedge pressure serve as robust, independent, and complementary predictors of long-term adverse outcomes. During a 5-year follow-up, 9 patients (10.2 %) reached the composite primary endpoint of heart failure hospitalization or cardiovascular death. Baseline demographic and clinical characteristics did not differ significantly between patients with and without adverse events, underscoring the limitations of conventional clinical parameters for risk stratification. While PCWP remains the established gold standard for assessing hemodynamic congestion [3], our findings highlight GPR as a practical biochemical surrogate that reflects the renal metabolic response to elevated filling pressures [10].

PCWP elevation represents the mechanical component of venous congestion, a central pathophysiological driver in HFpEF. Persistent elevation of left ventricular filling pressures leads to retrograde venous congestion, thereby increasing renal venous pressure and impairing oxygen delivery to the renal medulla [11]. This contributes to tubular hypoxia, tubulointerstitial injury, and progressive cardiorenal dysfunction. In our cohort, PCWP >14.16 mmHg was significantly associated with adverse outcomes (OR 8.52; 95 % CI 1.65–44.14; $p = 0.0044$), confirming that hemodynamic overload is a key predictor of long-term risk. These results corroborate prior findings in nephrology, where surrogate estimates of PCWP reflects systemic congestion and guides fluid management in dialysis patients [9].

GPR integrates changes in glucose metabolism and potassium handling, serving as a sensitive marker of renal tubular stress. In our study, GPR >1.18 predicted a markedly increased risk of the composite endpoint (OR 11.15; 95 % CI 1.33–93.50; $p = 0.0048$), whereas glucose and potassium analyzed individually were not significant. This supports a dual-hit model: mechanical stress, represented by PCWP, triggers metabolic and tubular dysfunction, which is then mirrored by an elevated GPR. In multivariate analysis including both parameters, GPR (OR 9.79; 95 % CI 1.12–85.68; $p = 0.039$) and PCWP (OR 7.51; 95 % CI 1.38–40.96; $p = 0.019$) remained independent predictors, emphasizing their additive and complementary prognostic value.

The combined assessment of GPR and PCWP demonstrated high prognostic accuracy (AUC 0.837; 95 % CI 0.743–0.907; $p = 0.0007$), indicating that these markers provide complementary, non-redundant information. GPR alone showed diagnostic performance comparable to invasive PCWP (AUC 0.758 vs. 0.714; Δ AUC = 0.0436;

$p = 0.744$), supporting its utility as a non-invasive risk stratification tool in settings where right heart catheterization is not feasible [5,6]. The lack of statistical potentiation between GPR and PCWP suggests that they reflect partially overlapping yet pathophysiologically distinct aspects of the cardiorenal continuum.

Ischemic HFpEF is characterized by microvascular dysfunction, systemic inflammation, and metabolic derangements [2]. Insulin resistance, sympathetic overactivity, and subclinical tubular injury may amplify the adverse effects of venous congestion. GPR likely captures both renal stress and systemic metabolic alterations, linking hemodynamic overload with neurohumoral and metabolic dysregulation [4].

Identification of patients with a “dual-high” profile (GPR >1.18 and PCWP >14.16 mmHg) enables early recognition of an ultra-high-risk subgroup, who may benefit from intensive decongestion and early initiation of guideline-directed therapies, including SGLT2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists [3]. Incorporating GPR into longitudinal monitoring, alongside emerging tubular injury biomarkers such as NGAL and KIM-1, could further enhance risk stratification and enable personalized therapy adjustments [8,11]. Future studies should also explore integrating wearable-based hemodynamic monitoring with biochemical markers to refine individualized patient management and track response to therapy.

The study demonstrates that in ischemic HFpEF, a combined assessment of PCWP and GPR provides mechanistic and prognostic insight, linking hemodynamic congestion, renal tubular stress, and metabolic dysregulation. GPR emerges as a reliable, non-invasive surrogate of cardiorenal stress, complementing traditional hemodynamic measures holding potential to guide personalized risk stratification and therapeutic decision-making.

Conclusions

1. In patients with ischemic HFpEF, both the GPR and PCWP are robust, independent predictors of long-term adverse outcomes, including heart failure hospitalization and cardiovascular death. In univariate logistic regression analysis, GPR >1.18 was associated with a markedly increased risk of the composite endpoint (OR 11.15; 95 % CI 1.33–93.50; $p = 0.0048$), while PCWP >14.16 mmHg was similarly predictive (OR 8.52; 95 % CI 1.65–44.14; $p = 0.0044$).

2. The comparable prognostic performance of GPR and non-invasive estimated PCWP highlights the potential of GPR as a practical, non-invasive biochemical marker reflecting renal metabolic responses to hemodynamic congestion. While no direct synergistic interaction between the two parameters was observed, a combined model demonstrated the highest prognostic discrimination (AUC 0.837; $p = 0.0007$), indicating that integrating a hemodynamic measure with a metabolic marker of tub-

ulointerstitial stress provides a more comprehensive risk assessment in ischemic HFpEF. In multivariate analysis, both GPR (OR 9.79; 95 % CI 1.12–85.68; $p = 0.039$) and PCWP (OR 7.51; 95 % CI 1.38–40.96; $p = 0.019$) remained independent predictors, underscoring their complementary and non-redundant prognostic value.

3. These findings support a multidimensional approach to risk stratification that bridges mechanical congestion and metabolic tubular stress, enabling earlier identification of high-risk patients and informing personalized management strategies, including targeted decongestive therapy and guideline-directed pharmacologic interventions.

Prospects for further research. Future studies should focus on exploring the interactions between the glucose-potassium ratio, pulmonary capillary wedge pressure, and serum sodium levels in patients with HFpEF. Particular attention should be given to how combined metabolic and hemodynamic alterations influence disease progression and clinical outcomes. A better understanding of their interplay may contribute to improved risk stratification and support more individualized management strategies for high-risk HFpEF patients.

Ethical approval

The research program was reviewed and approved by the Bioethics Commission of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Protocol No. 12 dated October 23, 2025) The article complies with all applicable requirements for research involving human participants, as established by international regulations and the current legislation of Ukraine. All participants provided written informed consent.

Funding

The work is a fragment of the initiative departmental research project "Diagnosis, treatment and prognosis of the course of arterial hypertension against the additional cardiovascular risk factors (dysmetabolic syndrome, cerebrovascular accident)", state registration No. 0123U100222 (2022–2027).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 04.01.2026
Після доопрацювання / Revised: 17.03.2026
Схвалено до друку / Accepted: 30.03.2026

Information about the authors:

Lysenko V. A., MD, PhD, Assistant at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-7502-0127

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

Vorontsova L. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-4115-2951

Відомості про авторів:

Лисенко В. А., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Воронцова Л. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. лабораторної медицини, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький медико-фармацевтичний університет, Україна.



Vladyslav Lysenko (Владислав Лисенко)
Vladm.d22@gmail.com

References

- Matthews E. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Nurs.* 2025;125(11):28-32. doi: [10.1097/AJN.000000000000184](https://doi.org/10.1097/AJN.000000000000184)
- Shafeghat M, Raza Y, Catania R, Rahsepar AA, Tilkens B, Cutticia MJ, et al. State of the Art in Pulmonary Arterial Hypertension: Molecular Basis, Imaging Modalities, and Right Heart Failure Treatment. *Biomedicines.* 2025;13(7):1773. doi: [10.3390/biomedicines13071773](https://doi.org/10.3390/biomedicines13071773)
- Rosano G, Teerlink JR, Kinugawa K, Bayes-Genis A, Chioncel O, Fang J, et al. The use of left ventricular ejection fraction in the diagnosis and management of heart failure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, the Heart Failure Society of America (HFSA), and the Japanese Heart Failure Society (JHFS). *Eur J Heart Fail.* 2025;27(7):1174-87. doi: [10.1002/ehf.3646](https://doi.org/10.1002/ehf.3646)
- van Dalen BM, Chin JF, Motiram PA, Hendrix A, Emans ME, Brugs JJ, et al. Challenges in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in individuals with obesity. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):71. doi: [10.1186/s12933-025-02612-z](https://doi.org/10.1186/s12933-025-02612-z)
- Bayes-Genis A, Pagnesi M, Codina P, Abraham WT, Amir O, de Boer RA, et al. Remote pulmonary artery pressure-guided management of patients with heart failure: A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2025;27(9):1644-1657. doi: [10.1002/ehf.3619](https://doi.org/10.1002/ehf.3619)
- Kapellios CJ, Liori S, Bonios M, Abraham WT, Filippatos G. Effect of pulmonary artery pressure-guided management on outcomes of patients with heart failure outside clinical trials: A systematic review and meta-analysis of real-world evidence with the CardioMEMS Heart Failure System. *Eur J Heart Fail.* 2025;27(10):1857-65. doi: [10.1002/ehf.3687](https://doi.org/10.1002/ehf.3687)
- Tran N, Shaar M, Al-Sudani H, Sedhom R, Akhtar H, Lo KB, et al. Comparative Value of Echocardiography vs. Right Heart Catheterization in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Echocardiography.* 2025;42(12):e70362. doi: [10.1111/echo.70362](https://doi.org/10.1111/echo.70362)
- Salah HM, Alexy T, Tedford RJ, Hiivala NJ, Owens MM, Klein L, et al. Comparison of supine and sitting pulmonary pressures in ambulatory heart failure patients using the novel Cordella pulmonary pressure system. *ESC Heart Fail.* 2025;12(5):3399-404. doi: [10.1002/ehf2.15374](https://doi.org/10.1002/ehf2.15374)
- Yildiz G, Hur E, Magden K, Candan F, Kayatas M, Yildirim İ, et al. A new technique for the detection of dry weight in hemodialysis patients: Estimated pulmonary capillary wedge pressure. A tissue Doppler imaging study. *Nefrologia (Engl Ed).* 2022;42(4):471-80. doi: [10.1016/j.nefro.2021.04.008](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.008)
- Syvolap VV, Lysenko VA. The glucose-potassium ratio as a marker of adverse prognosis in patients with chronic heart failure. *Zaporozhye Medical Journal.* 2025;27(1):13-9. doi: [10.14739/2310-1210.2025.1.320864](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.1.320864)
- Lo KB, Janakiraman A, Rangaswami J. Kidney Dysfunction in Heart Failure: Core Curriculum 2025. *Am J Kidney Dis.* 2025;86(1):109-24. doi: [10.1053/j.ajkd.2024.12.006](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.12.006)
- Lysenko VA, Syvolap VV. [Association of early prognosis in patients with chronic heart failure with markers of renal tubulointerstitial dysfunction]. *Modern Medical Technology.* 2025;17(1):5-11. Ukrainian. doi: [10.14739/mmt.2025.1.321809](https://doi.org/10.14739/mmt.2025.1.321809)
- Klein L, Fudim M, Etemadi M, Gordon R, Tibrewala A, Hernandez-Montfort J, et al. Noninvasive Pulmonary Capillary Wedge Pressure Estimation in Heart Failure Patients With the Use of Wearable Sensing and AI. *JACC Heart Fail.* 2025;13(8):102513. doi: [10.1016/j.jchf.2025.102513](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2025.102513)
- Bazan L, Gentile F, Sciarone P, Buoncrisiani F, Panichella G, Gasparini S, et al. Echocardiographic Estimate of Pulmonary Capillary Wedge Pressure Improves Outcome Prediction in Heart Failure Patients With

- Reduced and Mildly Reduced Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38(7):586-98. doi: [10.1016/j.echo.2025.04.005](https://doi.org/10.1016/j.echo.2025.04.005)
15. Younis A, Tabi M, Kashani KB, Dahiya G, Jokhadar M, Hillerson DB, et al. Echocardiographic Correlates of Hyponatremia in Critically Ill Patients With Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2025;7(4):243-53. doi: [10.36628/ijhf.2025.0057](https://doi.org/10.36628/ijhf.2025.0057)
 16. Durrani O, Saeed S, Kanwel S, Khaliq M, Farrukh A. Evaluating Hyponatremia as a Predictor of Mortality in Heart Failure Patients in a Tertiary Healthcare Setting. *Cureus*. 2025;17(11):e96048. doi: [10.7759/cureus.96048](https://doi.org/10.7759/cureus.96048)
 17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. doi: [10.1093/eurheartj/ehad195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195)
 18. Voronkov LG, Amosova KM, Dziak GV, Zharinov OJ, Kovalenko VM, Korkushko OV, et al. [Guidelines of the Ukraine Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2018;25(3):11-59. Ukrainian. Available from: <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/39>
 19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: [10.1093/ehjci/jev014](https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014)
 20. Grapsa J, Argulian E, Smiseth OA. Diastolic dysfunction: a comparison of 2025 ASE, 2024 BSE and 2022 EACVI guidelines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2025;26(11):1725-7. doi: [10.1093/ehjci/jeaf269](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaf269)
 21. Kahraman E, Keles N, Parsova KE, Bastopcu M, Karatas M. Echocardiographic assessment of pulmonary capillary wedge pressure in patients with frequent premature ventricular complexes. *Echocardiography*. 2023;40(6):531-6. doi: [10.1111/echo.15590](https://doi.org/10.1111/echo.15590)

Особливості експресії PTEN, PAX-2 та PAX-8 у гіперпластичних процесах ендометрія та ендометріюїдних аденокарциномах тіла матки

П. В. Савченко 

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Клінічний діагноз атипової маткової кровотечі потребує диференціації гістологічного висновку між гіперпластичними процесами з атипією чи без неї та високодиференційованими (grade 1) аденокарциномами ендометрія, враховуючи подальшу тактику лікування пацієнток. Оскільки під час дослідження матеріалу після вишкрібання ендометрія неможливо оцінити загальну картину, доцільно продовжити вивчення гістологічних та імуногістохімічних критеріїв для верифікації діагнозів.

Мета роботи – дослідити характеристики експресії 3-маркерної панелі в гіперпластичних процесах ендометрія та високодиференційованих ендометріюїдних аденокарциномах; визначити діагностичну чутливість і специфічність 3-маркерної панелі у залозистій гіперплазії ендометрія з/без атипії та ендометріюїдних аденокарциномах (ЕА) grade 1 ендометрія, використовуючи найновіші класифікаційні дані та враховуючи можливості діагностичного пошуку сфери охорони здоров'я України.

Матеріали і методи. Ретроспективний аналіз 60 випадків післяопераційного матеріалу та вишкрібання жінок за період з 2021 до 2023 року з гістологічним діагнозом атипова / неатипова залозиста гіперплазія ендометрія та високодиференційована (grade 1) ЕА передбачав оцінювання морфологічних, гістологічних, імуногістохімічних характеристик із наступним статистичним опрацюванням отриманих результатів.

Результати. У вибірці пацієнток ($n = 60$), які залучені до дослідження, встановлено статистично значущий зв'язок між частотою експресії PTEN і PAX-2 із атипією процесу (неатипова гіперплазія $\rightarrow$ атипова гіперплазія $\rightarrow$ G1 аденокарцинома) за тестом Кокрана–Армітеджа (PTEN: $Z = -3,95$; $p < 0,001$; PAX-2: $Z = -4,64$; $p < 0,001$), що підтверджено χ^2 -тестом (PTEN: $p < 0,001$; Cramer $V = 0,54$; PAX-2: $p < 0,001$; Cramer $V = 0,60$) і кореляцією Спірмена (PTEN: $\rho = -0,510$; $p < 0,001$; PAX-2: $\rho = -0,599$; $p < 0,001$). Для PAX-8 міжгрупових відмінностей не виявлено ($p > 0,38$ для кожного з трьох названих тестів), експресія залишалася стабільно високою в усіх групах. Отже, втрата експресії PTEN і PAX-2 асоціюється з більш злоякісним процесом у цій когорті, а PAX-8 не має дискримінаційної здатності у групах дослідження.

Висновки. Аргументовано доцільність використання панелі PTEN і PAX-2 як прогностичної у гіперпластичних процесах ендометрія.

Ключові слова:

атипова гіперплазія ендометрія, неатипова гіперплазія ендометрія, ендометріюїдна аденокарцинома ендометрія, PTEN, PAX-2, PAX-8.

Патологія. 2026.

Т. 23, № 1(66).
С. 29-35

Features of PTEN, PAX-2 and PAX-8 expression in endometrial hyperplastic processes and endometrioid adenocarcinomas of the uterine body

P. V. Savchenko

The clinical diagnosis of atypical uterine bleeding requires differentiation of the histological diagnosis between hyperplastic processes with and without atypia and highly differentiated (grade 1) endometrial adenocarcinomas, taking into account the further treatment tactics of patients. The lack of a common picture during the study of the material after endometrial scraping necessitates the improvement of histological and immunohistochemical criteria for verification of the corresponding diagnoses.

Aim of the study. To investigate the characteristics of the expression of the 3-marker panel in hyperplastic processes of the endometrium and highly differentiated endometrioid adenocarcinomas; to determine the diagnostic sensitivity and specificity of the 3-marker panel in endometrial glandular hyperplasia with and without atypia and endometrioid adenocarcinomas (EA) grade 1 of the endometrium using the latest international classification data and taking into account the diagnostic search capabilities of the healthcare sector of Ukraine.

Materials and methods. A retrospective analysis of 60 cases of postoperative material and excision of women for the period from 2021 to 2023 with a histological diagnosis of atypical and atypical glandular hyperplasia of the endometrium and highly differentiated (grade 1) EA included an assessment of morphological, histological, immunohistochemical characteristics with subsequent statistical processing of the results obtained.

Results. In the studied sample ($n = 60$), a statistically significant relationship was established between the frequency of PTEN and PAX-2 expression with process atypia (atypical hyperplasia $\rightarrow$ atypical hyperplasia $\rightarrow$ G1 adenocarcinoma) according to the Cochran-Armitage test (PTEN: $Z = -3,95$; $p < 0,001$; PAX-2: $Z = -4,64$; $p < 0,001$), which was confirmed by the χ^2 -test (PTEN: $p < 0,001$; Cramer $V = 0,54$; PAX-2: $p < 0,001$; Cramer $V = 0,60$) and Spearman correlation (PTEN: $\rho = -0,510$; $p < 0,001$; PAX-2: $\rho = -0,599$; $p < 0,001$). For PAX-8, no intergroup differences were found ($p > 0,38$ for each of the three above-mentioned tests), the expression remained consistently high in all groups. Therefore, the loss of PTEN and PAX-2

Keywords:

atypical endometrial hyperplasia, endometrial hyperplasia, endometrioid endometrial adenocarcinoma, PTEN, PAX-2, PAX-8.

Pathologia.

2026;23(1):29-35

expression was associated with a more malignant process in this cohort, while PAX-8 did not demonstrate discriminatory ability between the considered groups.

Conclusions. The feasibility of using the PTEN and PAX-2 panel in endometrial hyperplastic processes as a prognostic was argued.

Аномальна маткова кровотеча – діагноз, з яким частіше всього звертаються до гінеколога жінки пременопаузального та менопаузального віку [1,2]. Причиною може бути і гіперпластичний процес ендометрія, і неатипова гіперплазія ендометрія (ГЕ) / ендометріоїдна інтраепітеліальна неоплазія (ЕІН) або ендометріоїдна аденокарцинома (ЕА) як варіант аденокарцином ендометрія, що трапляються найчастіше [3,4,5].

Морфологічна діагностика ГЕ у роботі патоморфолога пов'язана з низкою труднощів, що ускладнюють процес верифікації діагнозу. По-перше, зразок ендометрія є фрагментованим (стосується вишкрібання), і це ускладнює оцінювання загального патерну залозистого компонента й обмежує дослідження невеликих уражень. По-друге, різкі варіації патерну залозистого компонента залежать від коливань рівнів естрогену та прогестерону, що впливають на процес оцінювання. По-третє, пацієнткам з аномальними матковими кровотечами призначають гормональну терапію, яка істотно змінює архітектурні особливості ендометрія. По-четверте, неатипова гіперплазія може мати осередковий або дифузний характер із поступовими змінами залоз, що ускладнює чітке розмежування окремих ділянок атипії [1,4].

Гістологічними критеріями неатипової залозистої ГЕ є збільшення співвідношення залози – строма у бік залоз, які можуть бути тубулярні, розгалужені та/або кістозно розширені, що нагадують ендометрій фази проліферації, де ядра рівномірно розміщені на базальній мембрані [6].

Атипову ГЕ чи ЕІН визначають як одночасну зміну епітеліальної цитології та збільшення кількості залоз ендометрія порівняно зі стромою (збільшення залозистої архітектури) з визначеною зоною, не схожою на навколишній ендометрій і на нормальні залози. Складається зі згрупованих змінених трубчатих або розгалужених залоз, що цитологічно відрізняються від нормального патерну ендометрія. В зоні атипової ГЕ чи ЕІН залози превалюють над стромою, що призводить до зменшення об'єму строми. Виникає варіабельність ядер: їхня форма і розмір різні, завжди відрізняються від основного патерну ендометрія фази проліферації. Цитологічні зміни (різні типи метаплазій) можуть супроводжувати ядерну атипію в атиповій ГЕ чи ЕІН [6,7].

Ендометріоїдна аденокарцинома – злоякісне епітеліальне новоутворення, що виявляють за різними пропорціями залозистого, папілярного та солідного компонента з неопластичними клітинами ендометріоїдної диференціації. Відповідно до стадіювання за критеріями FIGO, розрізняють 4 стадії та 3 ступені злоякісності, де солідний незалозистий компонент виявляють у менше ніж 5 %, до 50 % та понад 50 % клітин пухлинної тканини відповідно [8].

Через обмежені можливості щодо уточнення гістологічних критеріїв необхідно продовжувати

пошук і підтвердити діагностичну цінність панелі імуногістохімічних маркерів для ранжування атипового, неатипового та злоякісного процесів ендометрія. У Класифікації пухлин жіночих статевих органів ВООЗ 2020 року показано доцільність використання маркерів PTEN і PAX-2, що характеризуються втратою експресії в неатиповій гіперплазії ендометрія та майже повною відсутністю в ендометріоїдних карциномах [7,9,10,11,12]. Відсутність експресії свідчить про злоякісний процес, але відкритим залишається питання щодо часткової експресії, яка, найімовірніше, свідчить про більш злоякісний процес в ендометрії [13]. До цієї панелі додають ще PAX-8. Однак досі не здійснили систематичні дослідження того, як наведені імуногістохімічні маркери слід використовувати на практиці. Отже, ця панель потребує продовження вивчення та валідації.

Мета роботи

Дослідити характеристики експресії 3-маркерної панелі в гіперпластичних процесах ендометрія та високодиференційованих ендометріоїдних аденокарциномах; визначити діагностичну чутливість і специфічність 3-маркерної панелі у залозистій гіперплазії ендометрія з без атипії та ЕА grade 1 ендометрія, використовуючи найновіші класифікаційні дані та враховуючи можливості діагностичного пошуку сфери охорони здоров'я України.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз післяопераційного матеріалу, що надійшов до КНТ «Дніпропетровське обласне патолого-анатомічне бюро» ДОР» для патогістологічного дослідження. Діагноз остаточно верифіковано за допомогою імуногістохімічного методу у морфологічному відділі діагностичного центру ООО «Аптеки медичної академії» м. Дніпра за період з 2021 до 2023 року.

Встановлені діагнози: неатипова залозиста гіперплазія ендометрія – n = 20, атипова гіперплазія ендометрія / інтраепітеліальна ендометріоїдна неоплазія – n = 20, високодиференційована (grade 1) ендометріоїдна аденокарцинома ендометрія – n = 20; загалом – 60 випадків. Імуногістохімічний (ІГХ) аналіз характеристик злоякісних новоутворень ендометрія здійснили відповідно до п'ятого видання Класифікації ВООЗ новоутворень жіночої репродуктивної системи (2020 р.).

Для ІГХ-дослідження використано формалін-фіксовані і парафін-залиті блоки, застосовано протоколи компанії-виробника ThermoScientific (TS), США. На зрізах завтовшки 4 мкм з використанням системи візуалізації LabVisionQuanto (TS, США) та хромогену DAB QuantoChromogen (TS, США) виявляли антигени та фіксовані на них білкові ланцюги.

Таблиця 1. Панель первинних антитіл

Первинні антитіла	Клон	Розведення	Локалізація реакції
PTEN	клон 6H2.1	RTU	ядерна, цитоплазматична
PAX-2	клон EP235	RTU	ядерна
PAX-8	клон MD-50	RTU	ядерна

Таблиця 2. Статистичні результати

Маркер	χ^2 (2 df)	p (χ^2)	Cramer V	Z тренду	p (тренд)	p Спірмена	p (Спірмен)
PTEN	17,5	0,000158	0,54	-3,953	0,000077	-0,51	0,000031
PAX-2	21,54	0,000021	0,599	-4,641	0,000003	-0,599	0,0000042
PAX-8	1,034	0,596	0,131	-0,881	0,378	-0,114	0,387

Вік пацієнток із діагнозом неатипової гіперплазії ендометрія становив від 37 до 47 років, у середньому – $42,20 \pm 2,40$ року (медіана – 42,50 року); з діагнозом атипової гіперплазії ендометрія (EIH) – від 51 до 61 року, у середньому – $54,70 \pm 2,64$ року (медіана – 53,50 року); для EA grade 1 – від 44 до 74 років, у середньому – $58,40 \pm 8,32$ року (медіана – 59,50 року).

Первинна діагностична ІГХ-панель включала антитіла до білків PTEN, PAX-2, PAX-8. Титр антитіл визначали індивідуально для кожного маркера, використовуючи спеціальний розчин Antibody Diluent (TS, США). Характеристики антитіл наведено в таблиці 1.

Реакції оцінювали з використанням напівкількісного методу не менш ніж у 10 полях зору зі збільшенням $\times 400$. Як позитивну реакцію визначали коричневе забарвлення у понад 10 % пухлинних клітин із вираженою та помірно інтенсивною специфічною реакцією для кожного маркера. Оцінювання панелі 3 маркерів ґрунтувалося лише на епітелії залоз. Діагнози встановлювали два досвідчені патоморфологи незалежно один від одного на підставі чинної класифікації BOOЗ [4, 7].

Для оцінювання асоціації між експресією маркерів і ступенем патологічного процесу застосовано χ^2 -критерій Пірсона. Метод дає змогу визначити наявність статистично значущого зв'язку між категоріальними змінними. Для визначення сили асоціації між змінними використано коефіцієнт Крамера (Cramer V), що дає змогу встановити ступінь залежності між параметрами. Для визначення лінійної тенденції до зміни частоти експресії маркерів між впорядкованими групами використано тест Кокрана–Армітейджа. Z – статистичний показник сили тренду, з використанням цього методу встановлено напрям і статистичну значущість змін показників зі збільшенням тяжкості патологічного процесу. Для оцінювання напряму та сили зв'язку між ступенем тяжкості патологічного процесу й експресією маркерів застосовано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Як статистично значущі визначено відмінності при $p < 0,05$. Результати дослідження статистично опрацьовано в програмі Statistica (серійний № AGAR909E415822FA).

Результати

Під час дослідження проаналізовано експресію імуногістохімічних маркерів PTEN, PAX-2, PAX-8 у передпухлинних процесах ендометрія, а саме неатиповій

та атиповій GE та високодиференційованих (grade 1) EA ендометрія.

Експресію PTEN зафіксовано у 100 % ($n = 20$) випадків неатипової GE, у атиповій GE (EIH) – 90 % (18 випадків із 20), у високодиференційованій (G1) EA ендометрія – 50 % (10 випадків із 20). За результатами статистичного аналізу даних, за експресією PTEN у гіперпластичних і злоякісних процесах ендометрія виявлено середньої сили асоціацію між групами та експресією маркера, а також чітку негативну тенденцію – зі зростанням тяжкості процесу ймовірність експресії PTEN зменшується. Підтверджено середню негативну кореляцію між порядком груп (від доброякісної до злоякісної ($n = 20 \rightarrow n = 18 \rightarrow n = 10$)) та наявністю експресії PTEN (табл. 1). Виявлено реакцію у стромальному компоненті, що зберігалась в обох групах гіперпластичних процесів, але не зафіксована у групі EA grade 1 (рис. 1).

Отже, щодо PTEN зафіксовано поступове зниження експресії: від повної наявності в неатиповій гіперплазії ендометрія (100 %) до зниження до 50 % у EA grade 1, що має статистичну значущість.

У неатиповій GE експресію PAX-2 та PAX-8 виявлено у 100 % випадків ($n = 20$ для кожної групи) (рис. 2А, Б). В атиповій GE зафіксовано зменшення експресії PAX-2 до 65 % (13 випадків із 20) (рис. 2В) та збереження експресії PAX-8 у 95 % (19 випадків із 20) зразків (рис. 2Г). У високодиференційованих (grade 1) EA встановлено зменшення експресії PAX-2 до 30 % (6 випадків із 20) (рис. 2Д), а експресію PAX-8 зафіксовано у 95 % (19 випадків із 20) зразків (рис. 2Е). За результатами статистичного аналізу, виявлено сильну асоціацію між групами та експресією PAX-2; негативну тенденцію зі зниженням частоти експресії при переході від доброякісних станів до раку ($n = 20 \rightarrow n = 13 \rightarrow n = 6$); підтверджено негативну кореляцію середньої сили між ступенем тяжкості процесу та експресією PAX-2 (табл. 2).

Отже, для експресії PAX-2 характерне поступове зниження від 100 % у неатиповій GE до 30 % в G1 аденокарциномі. Це свідчить про високий діагностичний потенціал для диференціації між атиповою, неатиповою GE та EA grade 1.

За результатами статистичного аналізу експресії PAX-8 встановлено: асоціації між групами та експресією маркера не виявлено, а кореляція між тяжкістю процесу (GE $\rightarrow$ неатипова GE $\rightarrow$ EA grade 1) та експресією PAX-8 ($n = 20 \rightarrow n = 13 \rightarrow n = 6$) майже

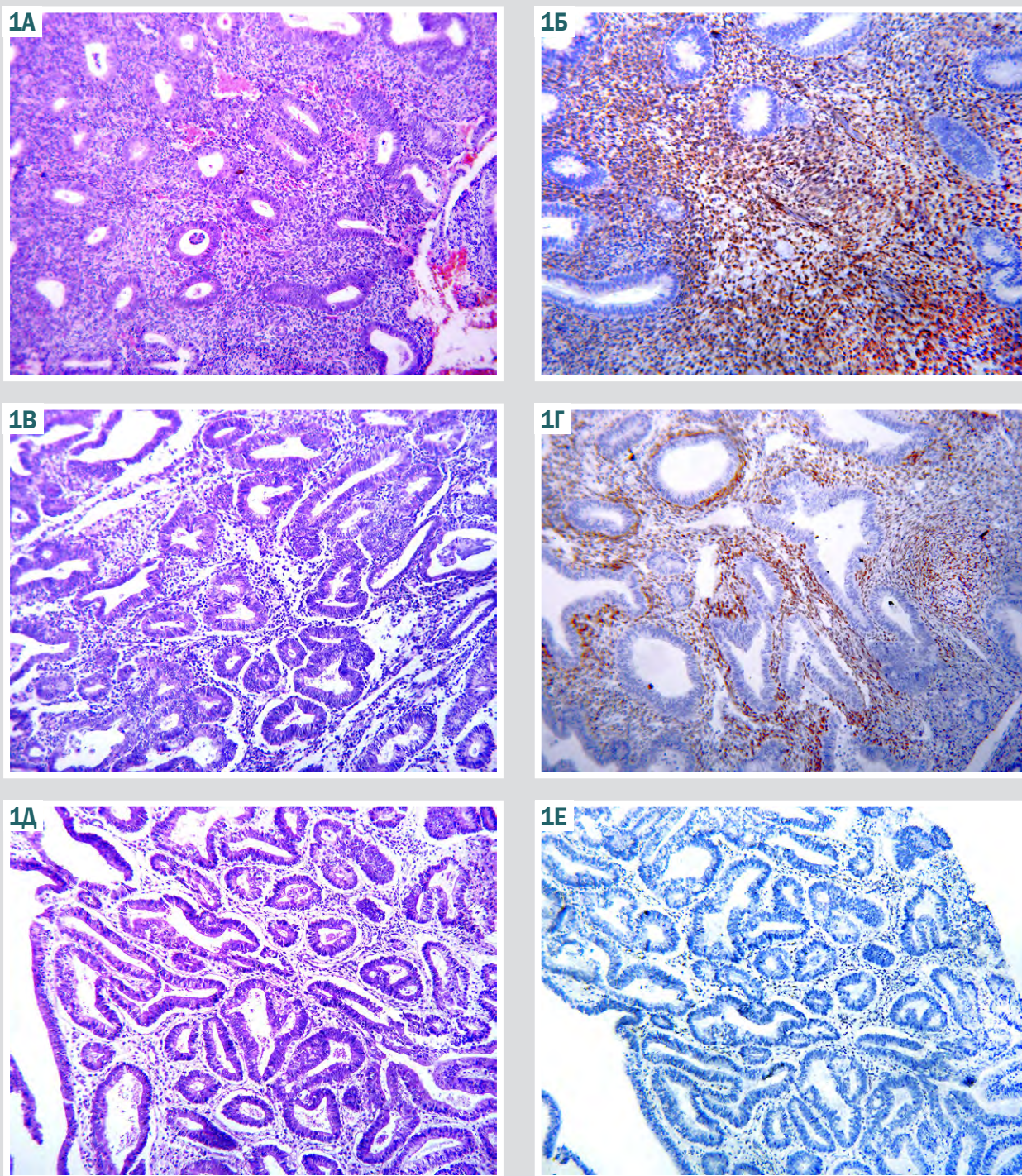


Рис. 1. А–Б. Неатипова залозиста гіперплазія ендометрія. А: забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 100$; Б: позитивна експресія PTEN у стромі, ІГХ-метод, зб. $\times 100$. В–Г. Атипова залозиста гіперплазія ендометрія. В: забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 100$; Г: позитивна експресія PTEN у стромі, ІГХ-метод, зб. $\times 100$. Д–Е. Високодиференційована (grade 1) ЕА. Д: забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 100$; Е: немає експресії PTEN, ІГХ-метод, зб. $\times 100$.

нульова. Зробили висновок, що PAX-8 експресується стабільно високо у всіх групах (95–100%). Статистично значущої градації немає, а отже цей маркер не можна використовувати для розрізнення груп дослідження.

У дослідженій вибірці ($n = 60$) встановлено статистично значуще зниження частоти експресії PTEN і PAX-2 зі зростанням тяжкості процесу (неатипова гіперплазія $\rightarrow$ атипова гіперплазія $\rightarrow$ G1 аденокарцинома).

ма) за тестом Кокрана–Армітеджа, що підтверджено χ^2 -тестом і кореляцією Спірмена (табл. 2). Для PAX-8 міжгрупові відмінності не зафіксовані ($p > 0,38$ для кожного із трьох тестів), експресія залишалася стабільно високою в усіх групах. Отже, втрата експресії PTEN та PAX-2 асоціюється з більш злоякісним процесом, а PAX-8 не мала статистично значущих відмінностей у групах дослідження (рис. 3).

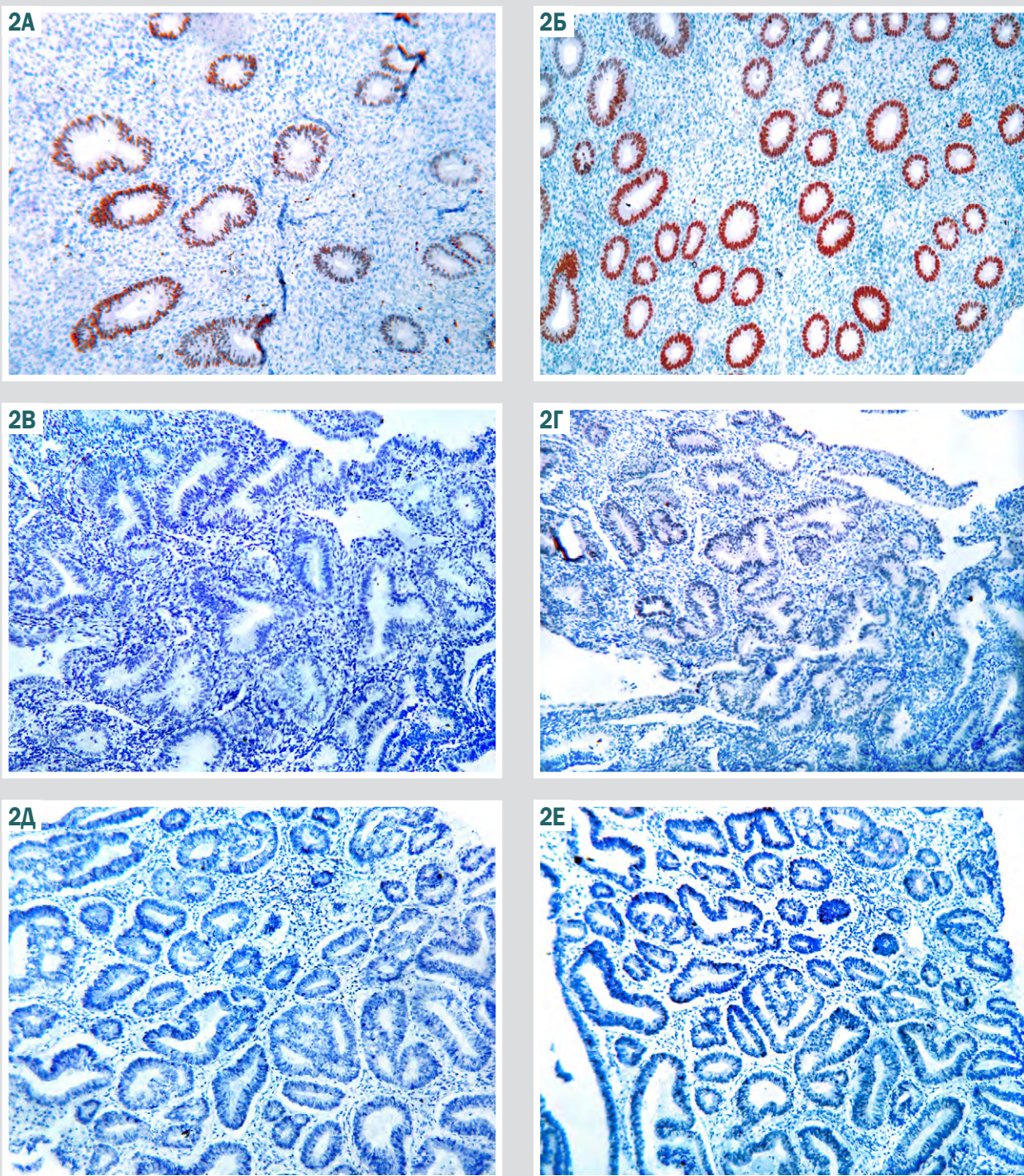


Рис 2. А–Б. Неатипова залозиста гіперплазія ендометрія. **А:** експресія PAX-2, зб. $\times 100$; **Б:** експресія PAX-8, ІГХ-метод, зб. $\times 100$. **В–Г.** Атипова залозиста гіперплазія ендометрія. **В:** експресія PAX-2, зб. $\times 100$; **Г:** експресія PAX-8, ІГХ-метод, зб. $\times 100$. **Д–Е.** Високодиференційована (grade 1) ЕА. **Д:** експресія PAX-2, ІГХ-метод, зб. $\times 100$; **Е:** експресія PAX-8, ІГХ-метод, зб. $\times 100$.

Обговорення

Використання PAX-2 є діагностичним для диференціювання атипової гіперплазії ендометрія та високодиференційованої (grade 1) ЕА, оскільки для злоякісного процесу експресія цього маркера не характерна. Такі самі результати одержали N. Wyvekens et al. [12]. Кількість досліджуваного матеріалу з наявністю експресії

маркерів PAX-2 і PTEN у відсотковому відношенні така сама, як і в нашому дослідженні, але кількісно відрізнялася майже у 9 разів, оскільки матеріал було зібрано за 20 років. Дослідження, що ми здійснили, обмежене трирічним періодом через термін виконання дослідницької роботи кафедри.

PAX і PTEN використовують як прогностичні маркери для неатипових гіперплазій, оскільки від прогнозу

3

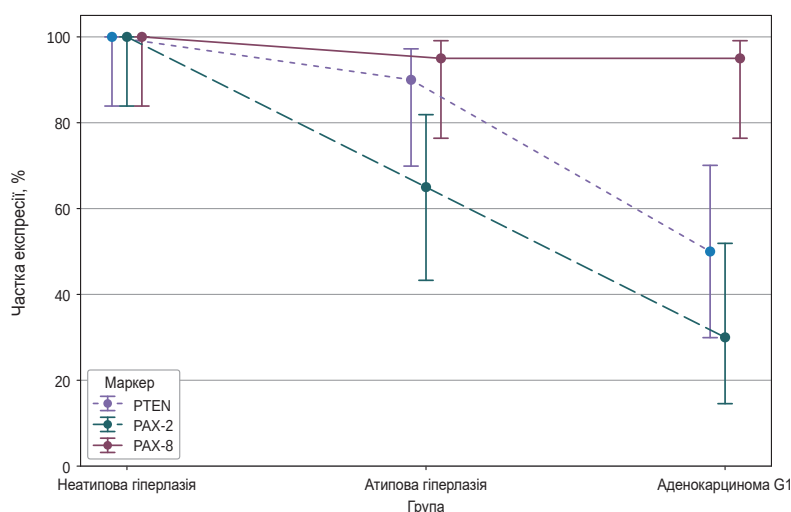


Рис. 3. Частка експресії маркерів PTEN, PAX-2 та PAX-8 у групах гіперпластичних процесів ендометрія та аденокарцином ендометрія grade 1.

процесу залежить тактика лікування: гістеректомію виконують у разі неатипової гіперплазії, але таке втручання не є необхідним при неатиповому процесі.

Згідно з результатами, що одержали S. Uccella et al., PTEN є прогностичним фактором, що асоційований із позитивними наслідками лікування та збереженням фертильності в пацієнок репродуктивного віку [14]. Згідно з висновками авторів, пацієнтки повинні розуміти необхідність постійного і ретельного спостереження, оскільки мають ризик прогресування із можливим погіршенням прогнозу. Для стандартизації та визначення оптимальних протоколів лікування та спостереження доцільно продовжувати дослідження. Втім, беручи до уваги частоту рецидивів, ризик виникнення метастазів і смертності від раннього раку ендометрію, PTEN має прогностичне значення.

Під час дослідження, яке здійснили M. Aguilar et al., також вивчали маркер PTEN [9]. У межах цього дослідження групи формували за показниками ендометрія: група ендометрія у фазі проліферації, група з неатиповою гіперплазією ендометрія та група з неоднозначними ознаками щодо атипового гіперпластичного процесу ендометрія. Автори не досліджували проліферуючий ендометрій, а групи стратифікували у бік збільшення потенціалу злоскісності процесу (група високодиференційованих (grade 1) аденокарцином ендометрія). Автори виявили, що зі збільшенням атипії в ендометрії експресія PTEN втрачається.

У межах дослідження, яке здійснили S. Niu et al., вивчали 3-маркерну панель, що включала PTEN, PAX-2 і β -catenin [11]. Під час нашого дослідження порівнювали фактори транскрипції, і тому використовували PAX-2 і PAX-8, не аналізуючи досить добре досліджений β -catenin.

Трьохмаркерну панель (PAX-2, PTEN та β -catenin) досліджували також E. Lucas et al. на матеріалі ендометріюїдних поліпів. Встановлено аналогічну тенденцію щодо експресії PAX-2 та PTEN у зонах атипової і неатипової гіперплазії ендометрія [10]. Матеріал, який вивчили у межах нашого дослідження, не містив

фрагментів ендометрія з локальною гіперплазією, як-от поліпів.

Висновки

1. Втрата експресії PTEN у залозистому та стромальному компонентах свідчить про тенденцію до малігнізації гіперпластичного процесу ендометрія: у 100 % (n = 20) випадків неатипових гіперплазій ендометрія виявлена експресія PTEN, в ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія grade 1 експресія виявлена лише у 50 % випадків (n = 10). Експресія PAX-2 зменшувалася зі збільшенням ступеня злоскісності процесу: виявлено експресію у 65 % (n = 13) випадків нетипової гіперплазії ендометрія та у 30 % (n = 6) випадків ендометріюїдної аденокарциноми ендометрія grade 1. Доцільним є використання 2-маркерної панелі PTEN та PAX-2 як прогностичних маркерів ендометріюїдних аденокарцином (p < 0,001).

2. Експресію PAX-8 виявлено у 100 % (n = 20) випадків неатипової гіперплазії ендометрія, у 95 % (n = 19) атипової гіперплазії ендометрія та 95 % (n = 19) ендометріюїдної аденокарциноми ендометрія grade 1. Отже, він є органоспецифічним маркером і втрачається тільки з втратою диференціювання, що обґрунтовує доцільність його використання під час верифікації метастазів пухлин без первинної локалізації.

Етичне схвалення

Комісія з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину та інших правових актах (протокол від 18.03.2026 року № 36). Усі учасники надали письмову інформовану згоду.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.02.2026

Після доопрацювання / Revised: 31.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 16.04.2026

Відомості про автора:

Савченко П. В., асистент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-2348-7116

Information about the author:

Savchenko P. V., MD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.



Поліна Савченко (Polina Savchenko)

pollina.savchenko@gmail.com

References

1. Achanna KS, Nanda J. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. *Med J Malaysia*. 2022;77(3):374-83.
2. Chou AJ, Bing RS, Ding DC. Endometrial Atypical Hyperplasia and Risk of Endometrial Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(22):2471. doi: [10.3390/diagnostics14222471](https://doi.org/10.3390/diagnostics14222471)
3. Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia: ACOG Clinical Consensus No. 5. *Obstet Gynecol*. 2023;142(3):735-44. doi: [10.1097/AOG.0000000000005297](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005297)
4. Nees LK, Heubel EH S, StelHmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):407-21. doi: [10.1007/s00404-021-06380-5](https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5)
5. Singh G, Cue L, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. [Updated 2024 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>
6. Fletcher CD. Diagnostic histopathology of tumors. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
7. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of tumors of female reproductive organs. Lyon: IARC; 2014.
8. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(2):383-94. doi: [10.1002/ijgo.14923](https://doi.org/10.1002/ijgo.14923)
9. Aguilar M, Chen H, Sahoo SS, Zheng W, Grubman J, SoRelle JA, et al. β -catenin, Pax2, and Pten Panel Identifies Precancers Among Histologically Subdiagnostic Endometrial Lesions. *Am J Surg Pathol*. 2023;47(5):618-29. doi: [10.1097/PAS.0000000000002034](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002034)
10. Lucas E, Niu S, Aguilar M, Molberg K, Carrick K, Rivera-Colon G, et al. Utility of a PAX2, PTEN, and β -catenin Panel in the Diagnosis of Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia in Endometrial Polyps. *Am J Surg Pathol*. 2023;47(9):1019-26. doi: [10.1097/PAS.0000000000002076](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002076)
11. Niu S, Molberg K, Chen J, Conrad L, Lucas E, Chen H. Expression Characteristics of 3-Marker Panel (PAX2, PTEN, and β -Catenin) in Benign Interval and Secretory Endometrium and Secretory Endometrial Precancer. *Cancers (Basel)*. 2025;17(9):1495. doi: [10.3390/cancers17091495](https://doi.org/10.3390/cancers17091495)
12. Wyvekens N, Mutter GL, Nucci MR, Kolin DL, Parra-Herran C. Lesions sub-diagnostic of endometrioid intra-epithelial neoplasia/atypical hyperplasia: value of morphology and immunohistochemistry in predicting neoplastic outcome. *Histopathology*. 2024;85(4):579-89. doi: [10.1111/his.15215](https://doi.org/10.1111/his.15215)
13. Aguilar M, Chen H, Rivera-Colon G, Niu S, Carrick K, Gwin K, et al. Reliable Identification of Endometrial Precancers Through Combined Pax2, β -Catenin, and Pten Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2022;46(3):404-14. doi: [10.1097/PAS.0000000000001810](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001810)
14. Uccella S, Zorzato PC, Dababou S, Bosco M, Torella M, Braga A, et al. Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer in Childbearing Age Women. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(9):1256. doi: [10.3390/medicina58091256](https://doi.org/10.3390/medicina58091256)

Зміни пародонтального мікробіоценозу у пацієнтів при комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту з локальним застосуванням рецепторного антагоніста IL-1ra

О. О. Дмитрієва^{А,B,C,F}, С. О. Чертов^{А,C,E,D}, С. Д. Варжапетян^{В,C,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

надання допомоги, генералізований пародонтит, хронічний пародонтит, запалення, молекулярні маркери, біохімічні маркери, щелепно-лицева ділянка, запальне захворювання, комплексне лікування, аналіз.

Патологія. 2026.
Т. 23, № 1(66).
С. 36-41

Хронічний генералізований пародонтит є одним із найпоширеніших запальних захворювань тканин пародонта, що характеризується прогресивним руйнуванням зубоутримувального апарата та високою частотою рецидивів. Провідну роль у його патогенезі відіграє дисбіоз пародонтального мікробіоценозу в поєднанні з дисрегульованою імунною відповіддю, зокрема гіперпродукцією прозапальних цитокінів, і серед них ключове значення має інтерлейкін-1 (IL-1).

Мета роботи – оцінити вплив рецепторного антагоніста IL-1 (IL-1ra) Анакінри на мікробну контамінацію пародонтальних кишень при комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 87 пацієнтів віком 25–65 років, яких поділили на три групи: базової терапії (n = 34), базового лікування з використанням Анакінри (n = 31) та базової терапії та застосуванням гелю Холісал (n = 22). Мікробіологічне дослідження здійснено методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції з визначенням основних пародонтопатогенів.

Результати. Встановлено, що до початку лікування в усіх пацієнтів зафіксовано високий рівень мікробної контамінації ($5.8-6.3 \log_{10}$ КУО/мл) з домінуванням представників «червоного комплексу». Застосування Анакінри сприяло достовірно більш вираженому зниженню бактеріального навантаження вже через 30 діб (на 38,6–42,5 %, $p < 0.001$) порівняно з базовою терапією та групою порівняння. Через 90 діб редукція мікробної контамінації у цій групі досягла 55,5–72,5 % зі зниженням рівня до $2.6-3.1 \log_{10}$ КУО/мл. Найбільш чутливими до терапії виявилися *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* та *Treponema denticola*, що підтверджує вплив рецепторного антагоніста IL-1 на формування патогенного мікробного середовища. Встановлено, що ефект Анакінри має опосередкований характер і реалізується через зміну запального мікрооточення, що обмежує персистенцію анаеробної флори.

Висновки. Результати дослідження підтверджують високу ефективність застосування рецепторного антагоніста IL-1ra (Анакінри) у комплексному лікуванні пародонтиту та обґрунтовують доцільність його використання як патогенетично спрямованого підходу, що впливає і на імунні, й мікробіологічні механізми розвитку захворювання.

Keywords:

dental care, generalized periodontitis, chronic periodontitis, inflammation, molecular markers, biochemical markers, maxillofacial region, inflammatory disease, comprehensive treatment, analysis.

Pathologia.
2026;23(1):36-41

Changes in the periodontal microbiota in patients undergoing comprehensive treatment for chronic generalized periodontitis with an IL-1ra receptor antagonist

O. O. Dmytriieva, S. O. Chertov, S. D. Varzhapetian

Chronic generalized periodontitis is one of the most prevalent inflammatory diseases of periodontal tissues, characterized by progressive destruction of the tooth-supporting apparatus and a high rate of recurrence. A key role in its pathogenesis is played by dysbiosis of the periodontal microbiome combined with a dysregulated immune response, particularly the overproduction of pro-inflammatory cytokines, among which interleukin-1 (IL-1) is of central importance.

The aim of the study was to evaluate the effect of an IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) Anakinra on microbial contamination of periodontal pockets in patients with chronic generalized periodontitis during combined treatment.

Materials and methods. The study included 87 patients aged 25–65 years, who were divided into three groups: basic therapy (n = 34), basic therapy with Anakinra (n = 31), and basic therapy with Cholisal gel (n = 22). Microbiological assessment was performed using quantitative PCR with identification of key periodontal pathogens.

Results. It was found that before treatment all patients exhibited a high level of microbial contamination ($5.8-6.3 \log_{10}$ CFU/mL), with predominance of red complex bacteria. The use of Anakinra resulted in a significantly greater reduction in bacterial load as early as 30 days (by 38.6–42.5 %, $p < 0.001$) compared to basic therapy and the comparison group. After 90 days, microbial reduction in this group reached 55.5–72.5 %, with levels decreasing to $2.6-3.1 \log_{10}$ CFU/mL. The most pronounced reduction was observed for *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, and *Treponema denticola*, confirming the role of IL-1 in shaping a pathogenic microbial environment. The effect of Anakinra was shown to be indirect and mediated through modification of the inflammatory microenvironment, thereby limiting the persistence of anaerobic bacteria.

Conclusions. The obtained results demonstrated the high efficacy of IL-1ra (Anakinra) receptor antagonist in the complex treatment of periodontitis and substantiated its use as a pathogenetically targeted approach affecting both immune and microbiological mechanisms of disease progression.

Хронічний генералізований пародонтит – одне з найпоширеніших запальних захворювань тканин пародонта, що характеризується прогресивним руйнуванням зубоутримувального апарата, втратою клінічного прикріплення та альвеолярної кістки. За сучасними даними, основним патогенетичним механізмом розвитку захворювання є не стільки безпосередній вплив мікроорганізмів, скільки дисрегульована імунна відповідь організму на мікробний фактор [1,2,3].

Ключову роль у патогенезі відіграє дисбіоз пародонтального мікробіоценозу з домінуванням анаеробних грамнегативних бактерій [3], зокрема представників «червоного комплексу» (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*), які асоціюються з тяжкістю перебігу захворювання та системною запальною відповіддю [4].

За сучасними уявленнями, пародонтит є результатом взаємодії мікробного фактора та імунних механізмів, і провідне місце серед них належить прозапальним цитокінам, зокрема IL-1 β , IL-6, TNF- α . IL-1 є одним із найбільш ранніх і потужних медіаторів запалення, що стимулює продукцію матриксних металопротеїназ, простагландинів та інших факторів, що безпосередньо беруть участь у руйнуванні сполучної та кісткової тканини [5]. У слині хворих на пародонтит визначають у 5,1 раза вищу медіанну концентрацію IL-1 порівняно зі здоровими пацієнтами [6].

Згідно з результатами досліджень, фармакологічна модуляція осі IL-1 є патогенетично обґрунтованим напрямом терапії пародонтиту. Одним із перспективних напрямів сучасної концепції лікування пародонтиту є блокування IL-1, оскільки пригнічення IL-1-залежного сигналіну асоціюється зі зменшенням локального запалення, зниженням продукції прозапальних цитокінів та обмеженням ушкодження пародонтальних тканин [7].

У цьому контексті вивчення впливу рецепторного антагоніста IL-1ra (Анакінри) є особливо актуальним, зважаючи на центральну роль IL-1 у підтриманні хронічного запального процесу, активації остеорезорбції та стабілізації дисбіозу пародонтального мікробіому. Втім, обмеженою залишається кількість праць, де наведено результати клінічних досліджень щодо комплексного оцінювання цих ефектів [2,8,9].

Мета роботи

Оцінити вплив рецепторного антагоніста IL-1 (IL-1ra) Анакінри на мікробну контамінацію пародонтальних кишень при комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом.

Матеріали і методи дослідження

Виконали проспективне клінічне порівняльне дослідження впливу рецепторного антагоніста IL-1ra (Анакінри) на мікробну контамінацію пародонтальних кишень при комплексному лікуванні хронічного

запального ураження тканин пародонта. До дослідження залучили 87 пацієнтів віком 25–65 років із хронічним генералізованим пародонтитом. Діагноз залученим до дослідження хворим встановили відповідно до сучасних клінічних критеріїв оцінювання стану пародонта.

Дослідження здійснили у стоматологічному центрі ТОВ «Стоматологічна клініка Чертова С. О.» – на клінічній базі Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Усі пацієнти надали письмову інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні. Матеріали, наведені у статті, розглянуто на засіданні Комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 12.03.2026 року № 4), порушення не виявлені. Під час дослідження дотримувалися принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації 1975 року [10] та керувалися іншими нормативними документами, що регламентують дослідження за участю людини як об'єкта.

До дослідження залучено пацієнтів із хронічним пародонтитом, які не приймали антибактеріальні засоби протягом останніх 3 місяців. Критерії виключення з дослідження – діагностований хронічний пародонтит, супутні системні захворювання, цукровий діабет у стадії декомпенсації, вагітність або лактація, онкологічні захворювання, гострі запальні захворювання в порожнині рота, приймання імуномодуляторів в анамнезі.

Пацієнтів поділили на групи: I група (n = 34) – хворі, які отримали стандартне базове лікування хронічного генералізованого пародонтиту; II група (n = 31) – пацієнти, яким до базового лікування додано 10 сеансів ясенного електрофорезу з Анакінрою; III група (n = 22) – хворі, яким до базового лікування хронічного генералізованого пародонтиту додано ясенне нанесення гелю Холісал протягом 10 днів.

Пацієнти II групи з початку основного курсу лікування отримали 10 сеансів (через добу) інтраорального двошелепного трансгінгівального електрофорезу Анакінрою в дозі 1 мг/добу. Під час електрофорезу застосували апарат «ЗАПОВІТ» ПОТІК-01М ТОВ «БІОМЕД» (Україна) з ясенними електродами «Jumper cables» та одноразовими вуглепаперовими струмопровідними прокладками виробництва «МЕДТЕХ», Україна. Препарат вводили із негативного полюса, сила струму – 5 мА, тривалість сеансу – 15 хв.

Пацієнтам III групи до базового лікування додано місцеве – гінгівальне нанесення протягом 10 днів гелю Холісал. Лікарський засіб Холісал (холіну саліцилат) має протизапальну, анальгезувальну й антисептичну дію, що обґрунтовує доцільність його використання під час лікування пацієнтів із захворюваннями пародонта (реєстраційне посвідчення UA/7298/01/01, Наказ МОЗ України № 1029).

Для мікробіологічного дослідження стерильними паперовими штифтами брали зразки вмісту пародонтальних кишень до початку лікування, а також через 30 і 90 діб після завершення терапії. В лабораторії

Таблиця 1. Динаміка зниження мікробної контамінації пародонтальних кишень ($\log_{10}$ КУО/мл) у пацієнтів I, II та III груп через 30 і 90 діб після комплексного лікування хронічного пародонтиту, Ме [Q1; Q3]

Показник	Група дослідження	До лікування	30 доба після лікування	% змін	90 доба після лікування	% змін
Загальна мікробна контамінація	I, n = 34	6,1 [5,8; 6,4]	5,0 [4,7; 5,3]	-18,0	4,7 [4,5; 4,9]	-23,0
	II, n = 31	6,0 [5,6; 6,4]	3,7 [3,4; 4,0]	-38,3	2,9 [2,7; 3,1]	-51,7
	III, n = 22	6,2 [5,9; 6,5]	4,4 [4,0; 4,8]	-29,0	3,9 [3,7; 4,1]	-37,1
p		>0,05	<0,001		<0,01	

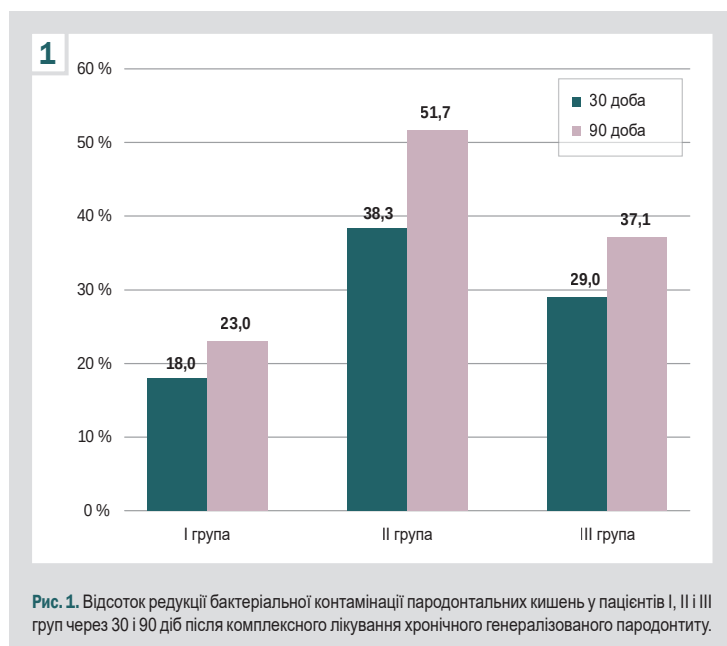


Рис. 1. Відсоток редукції бактеріальної контамінації пародонтальних кишень у пацієнтів I, II і III груп через 30 і 90 діб після комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту.

Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (qPCR) визначено кількість копій ДНК бактерій *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* на 1 мкл вмісту пародонтальних кишень, ступінь мікробної контамінації оцінювали в $\log_{10}$ КУО/мл.

Статистично результати дослідження опрацювали з використанням програмного пакета Statistica 13.0 (StatSoft, США). Нормальність розподілу перевірили за допомогою тесту Шапіро–Вілкі. Значення наведено як медіану й міжквартильний інтервал – Ме [Q1; Q3]. Для порівняння трьох незалежних груп використали критерій Краскела–Волліса. У разі виявлення статистично значущих відмінностей здійснювали парні порівняння за критерієм Манна–Вітні. Відмінності оцінювали як статистично значущі при $p < 0,05$.

Результати

До початку лікування у пародонтальних кишнях пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом зі всіх груп дослідження визначено пародонтопатогени в таких відсотках: *Porphyromonas gingivalis* (36,0 %), *Tannerella forsythia* (30,00 %), *Treponema denticola* (23 %), *Prevotella intermedia* (20 %), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (14 %). За даними qPCR, ступінь мікробної контамінації пародонтальних кишень

до лікування хронічного пародонтиту у пацієнтів I, II та III груп високий, становив від $6,0 \pm 0,4 \log_{10}$ КУО/мл у пацієнтів II групи, до $6,1 \pm 0,3$ та $6,2 \pm 0,3 \log_{10}$ КУО/мл у пацієнтів I та III груп відповідно; відмінності не досягли рівня достовірності – $p > 0,05$ (табл. 1).

У результаті дослідження встановлено, що додавання до комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту трансгінгівального електрофорезу Анакінрою та локально – гінгівального нанесення гелю Холісал через 30–90 діб призводило до достовірно істотнішого зменшення мікробної контамінації пародонтальних кишень у пацієнтів із II та III груп порівняно з хворими I групи (табл. 1). Ступінь мікробної контамінації пародонтальних кишень у пацієнтів із II групи знизився на 41,7 % через 30 діб, на 61,5 % через 90 діб, а у пацієнтів III групи цей показник знизився на 29,0 % і 37,1 % у строки дослідження відповідно (табл. 1).

Найбільш значущо відсоток редукції бактеріальної контамінації пародонтальних кишень змінився у пацієнтів II групи після комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту з застосуванням Анакінри – на 38,3 % через 30 діб і на 51,7 % через 90 діб (рис. 1).

За результатами qPCR-дослідження, після комплексного лікування хронічного пародонтиту ступінь мікробної контамінації пародонтальних кишень *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia* та *A. actinomycetemcomitans* прогресивно знижувався на 30 і 90 доби у пацієнтів I, II та III груп (табл. 2).

Через 30 діб після комплексного лікування у пацієнтів з усіх груп дослідження встановлено зниження бактеріальної контамінації пародонтальних кишень, але найбільш виражене – у пацієнтів II групи, яким під час комплексної терапії застосували електрофорез з Анакінрою (рис. 1). Редукція концентрації основних пародонтопатогенів у пацієнтів із II групи становила 38,6–42,5 %, що відповідало зниженню рівня контамінації до $3,5$ – $3,8 \log_{10}$ КУО/мл ($p < 0,001$). У пацієнтів III групи зниження становило 21,8–24,6 % (до $4,2$ – $4,5 \log_{10}$ КУО/мл, $p < 0,01$), у пацієнтів I групи – 10,0–16,7 % (до $4,8$ – $5,1 \log_{10}$ КУО/мл, $p < 0,05$) (рис. 2).

Через 90 діб після комплексного лікування хронічного пародонтиту найбільш виражене та стабільне зниження контамінації бактеріями *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia* та *A. actinomycetemcomitans* зафіксовано у пацієнтів із II групи, у яких редукція становила 55,5–72,5 %. Це відповідало зниженню бактеріальної контамінації до $2,6$ – $3,1 \log_{10}$ КУО/мл ($p < 0,001$) (рис. 3).

У пацієнтів із II групи на 90 добу після комплексної терапії хронічного пародонтиту з застосуванням трансгінгівального електрофорезу Анакінрою контамінація пародонтальних кишень *Porphyromonas gingivalis*, що

Таблиця 2. Динаміка зниження контамінації пародонтальних кишень основними пародонтопатогенами ($\log_{10}$ КУО/мл) у пацієнтів I, II і III груп після комплексного лікування хронічного пародонтиту, Ме [Q1; Q3]

Мікроорганізм	Група	До лікування	30 доба після лікування	90 доба після лікування	% редукції (90 доба)
<i>P. gingivalis</i>	I	6,0 [5,7; 6,3]	5,1 [4,8; 5,4]*	4,8 [4,6; 5,0]*	20,0
	II	6,1 [5,8; 6,4]	3,8 [3,5; 4,1]*#	2,7 [2,5; 2,9]*#	72,5
	III	6,0 [5,7; 6,3]	4,5 [4,2; 4,8]*	3,9 [3,7; 4,1]*#	35,0
<i>T. forsythia</i>	I	5,9 [5,6; 6,2]	5,0 [4,7; 5,3]*	4,6 [4,4; 4,8]*	22,0
	II	6,0 [5,7; 6,3]	3,7 [3,4; 4,0]*#	2,9 [2,7; 3,1]*#	65,1
	III	6,1 [5,8; 6,4]	4,4 [4,1; 4,7]*	3,8 [3,6; 4,0]* &	37,7
<i>T. denticola</i>	I	5,8 [5,5; 6,1]	5,1 [4,8; 5,4]*	4,7 [4,5; 4,9]*	19,0
	II	5,9 [5,6; 6,2]	3,6 [3,3; 3,9]*#	3,0 [2,8; 3,2]*#	60,3
	III	5,8 [5,5; 6,1]	4,3 [4,0; 4,6]*	3,9 [3,7; 4,1]*#	32,7
<i>P. intermedia</i>	I	5,7 [5,4; 6,0]	5,0 [4,7; 5,3]*	4,6 [4,4; 4,8]*	19,3
	II	5,8 [5,5; 6,1]	3,5 [3,2; 3,8]*	2,8 [2,6; 3,0]*#	61,2
	III	5,7 [5,4; 6,0]	4,2 [3,9; 4,5]*	3,8 [3,6; 4,0]*#	33,3
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	I	5,6 [5,3; 5,9]	4,9 [4,6; 5,2]*	4,5 [4,3; 4,7]*	19,6
	II	5,7 [5,4; 6,0]	3,4 [3,1; 3,7]*#	2,6 [2,4; 2,8]*#	55,5
	III	5,6 [5,3; 5,9]	4,1 [3,8; 4,4]*	3,7 [3,5; 3,9]*#	33,9

*: статистично значущі відмінності між усіма штамами мікроорганізмів на 30 ($p < 0,001$) і на 90 ($p < 0,01$) доби спостереження, а до лікування групи вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$); #: статистично достовірні відмінності між I та II групами на 30 та 90 доби ($p < 0,001$); &: статистично значущі відмінності між I та III групами на 90 доби ($p < 0,05$).

2

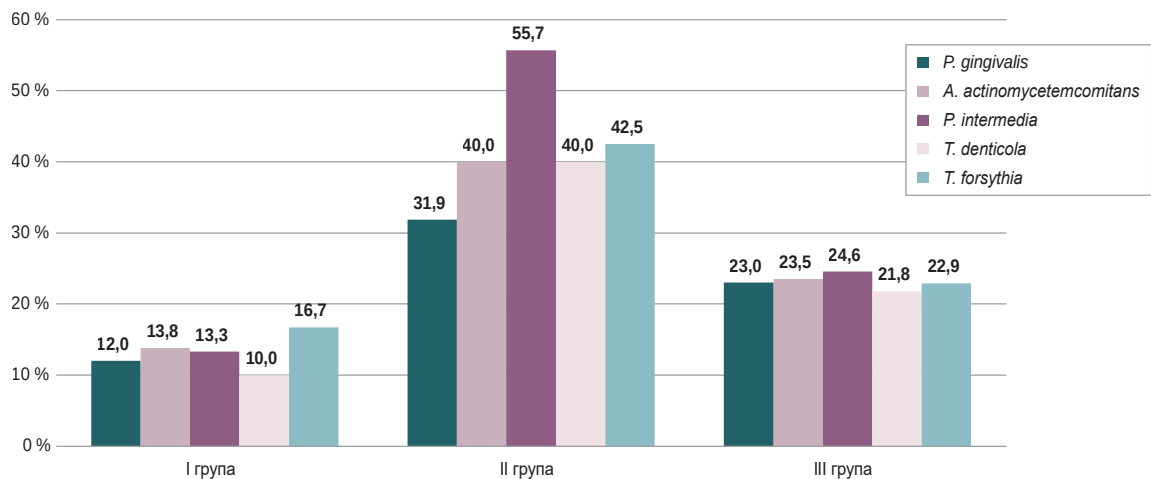


Рис. 2. Ступінь зменшення відсотка бактеріальних патогенів у пародонтальних кишнях пацієнтів із I, II та III груп через 30 днів після комплексного лікування.

3

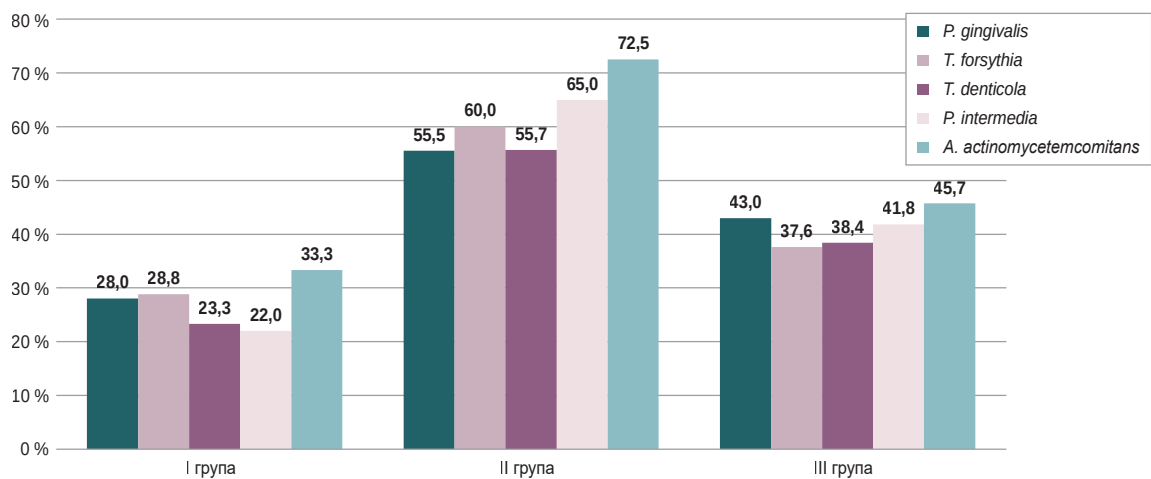


Рис. 3. Відсоток зменшення кількості бактерій у пародонтальних кишнях пацієнтів із I, II та III груп на 90 добу після комплексного лікування.

є головним етіологічним агентом активного пародонтиту, знизилася на 31,9 %. Контамінація агресивними *Tannerella forsythia* і *Treponema denticola*, що руйнують колаген і тканини пародонта, пригнічують імунну відповідь, знизилася на 60,9 % і на 55,7 % відповідно.

Результати дослідження свідчать, що локальна блокада IL-1 Анакінрою створює менш сприятливі умови для персистенції агресивних пародонтопатогенів у пародонтальних кишнях.

Кількісне зменшення наявності патогенних мікроорганізмів у пацієнтів із II групи на 30 добу після завершення терапії становило 38,6–42,5 %. Цей показник більш ніж удвічі перевищував ефект базового лікування ($p < 0,05$) та свідчить про виражений модулювальний вплив блокади IL-1 на мікробний пейзаж пародонтальних кишень. На 90 добу після комплексної терапії бактеріальна контамінація пародонтальних кишень у пацієнтів II групи становила $2,6\text{--}3,1 \log_{10}$ КУО/мл, що відповідає переходу мікробіоценозу до відносно стабільного, не патогенного стану. Важливо, що досягнуті зміни зберігалися у віддалені терміни спостереження, і це підтверджує стійкий терапевтичний ефект і формування умов для тривалої ремісії.

Обговорення

Отримані дані свідчать, що позитивний ефект Анакінри при хронічному генералізованому пародонтиті, ймовірно, реалізується не через прямий антимікробний вплив, а через модифікацію запального мікрооточення пародонтальної кишені, оскільки на фоні терапії встановлено суттєве зниження загального бактеріального навантаження та редукцію представників «червоного комплексу»: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* і *Treponema denticola*. Такий ефект патогенетично обґрунтований, оскільки IL-1 визначають як один із центральних медіаторів пародонтального запалення, який активується через інфламасомний каскад, посилює рекрутування лейкоцитів, індукує продукцію інших прозапальних цитокінів і підтримує хронічну тканинну деструкцію [11,12,13].

З сучасних позицій, пародонтит слід визначати не як інфекцію, зумовлену окремим збудником, а як дисбіотичний, керований комплексом мікроорганізмів процес, у якому саме запалення створює селективні умови для персистенції так званих *inflammatory*-патобіонтів, тому пригнічення осі IL-1 може опосередковано зміщувати мікробіом у бік менш патогенного стану [14,15,16].

Імовірно, цим можна пояснити те, що блокада рецепторів IL-1 супроводжувалася у нашому дослідженні переходом мікробіоценозу до відносно стабільного стану, а не лише короточасним зменшенням контамінації, тобто зміни зафіксовано щодо екології пародонтальної ніші, а не тільки щодо кількості бактерій. Ці дані підтверджені низкою клініко-експериментальних робіт [17,18].

Крім впливу на мікробіом, Анакінра, за даними дослідників, може обмежувати резорбцію альвеолярної кістки через пригнічення IL-1-залежного остеокластогенезу, зниження експресії RANKL, підвищення OPG і зменшення співвідношення RANKL / OPG у клітинах

періодонтальної зв'язки [8]. Ці результати відповідають даним про те, що IL-1 не лише підтримує запальну інфільтрацію, але й посилює синтез матриксних металопротеїназ, PGE2 та інших медіаторів, які пов'язують локальне запалення з деградацією сполучної тканини і кістковою деструкцією [1,2].

Отже, Анакінра є патогенетично обґрунтованим компонентом комплексної терапії, що може послаблювати IL-1-залежне ушкодження тканин, знижувати остеорезорбтивний потенціал запального осередку та, завдяки нормалізації локального імунного гомеостазу, перешкоджати підтриманню дисбіотичних змін пародонтального мікробіому.

Висновки

1. У пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом визначено високий рівень мікробної контамінації пародонтальних кишень *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia* та *A. actinomycetemcomitans* з домінуванням анаеробних пародонтопатогенів.

2. Застосування під час комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту інтраорального двоцелісного трансінгівального електрофорезу Анакінрою (IL-1га) сприяє достовірно істотнішому зниженню мікробної контамінації пародонтальних кишень порівняно з базовою терапією та додатковим інгівільним нанесенням гелю Холісал.

3. Найбільш значущу редукцію контамінації пародонтальних кишень *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia* та *A. actinomycetemcomitans* зафіксовано через 90 діб після завершення курсового лікування.

Перспективи подальшого дослідження полягають в оцінюванні ефективності застосування інших рецепторних антагоністів IL-1 для лікування хронічного пародонтиту на експериментальних тваринах.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.02.2026

Після доопрацювання / Revised: 06.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 16.04.2026

Відомості про авторів:

Дмитрієва О. О., аспірантка каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

ORCID ID: 0009-0003-5259-2212

Чертов С. О., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9867-1061

Варжапетян С. Д., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0464-6127

Information about the authors:

Dmytriieva O. O., MD, PhD-student at the Department of Propaedeutic and Surgical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Chertov S. O., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutic and Surgical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Varzhapetian S. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propaedeutic and Surgical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Сурен Варжапетян (Suren Varzhapetian)
sw050773@gmail.com

Microbiome Axis in Periodontitis Patients with Hematological Diseases:
A Narrative Review. *Life* (Basel). 2025;15(12):1862. doi: [10.3390/life15121862](https://doi.org/10.3390/life15121862)

References

- Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Periodontitis: Molecular Roles, Immune Crosstalk, and Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2025;26(20):10094. doi: [10.3390/ijms262010094](https://doi.org/10.3390/ijms262010094)
- Neurath N, Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Front Immunol*. 2024;15:1435054. doi: [10.3389/fimmu.2024.1435054](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1435054)
- Mehrnia N, Van Dyke TE. Microbial dysbiosis and immune dysregulation in periodontitis and peri-implantitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2026;15:1678163. doi: [10.3389/fcimb.2025.1678163](https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1678163)
- Fernandes G, Mosley GA, Ross W, Dagher A, Martins B, Fernandes J. Revisiting Socransky's Complexes: A Review Suggesting Updated New Bacterial Clusters (GF-MoR Complexes) for Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Microorganisms*. 2024;12(11):2214. doi: [10.3390/microorganisms12112214](https://doi.org/10.3390/microorganisms12112214)
- Mazurek-Mochol M, Bonsmann T, Mochol M, Poniewierska-Baran A, Pawlik A. The Role of Interleukin 6 in Periodontitis and Its Complications. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2146. doi: [10.3390/ijms25042146](https://doi.org/10.3390/ijms25042146)
- Gottschalk EC, Chabanovska O, Vasudevan P, Barrantes I, Kreikemeyer B, Bergmann-Ewert W, et al. Potential biomarkers for early periodontal inflammation: investigating CD5⁺ B cells, salivary cytokines and oral microbiome. *Sci Rep*. 2026;16(1):7192. doi: [10.1038/s41598-026-37044-6](https://doi.org/10.1038/s41598-026-37044-6)
- Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):2. doi: [10.1038/s41368-019-0068-8](https://doi.org/10.1038/s41368-019-0068-8)
- Brodzikowska A, Górski B, Bogusławska-Kapala A. Effects of Interleukin-1 Genotype on the Clinical Efficacy of Non-Surgical Periodontal Treatment of Polish Patients with Periodontitis. *Biomedicines*. 2023;11(2):456. doi: [10.3390/biomedicines11020456](https://doi.org/10.3390/biomedicines11020456)
- Papathanasiou E, Conti P, Carinci F, Lauritano D, Theoharides TC. IL-1 Superfamily Members and Periodontal Diseases. *J Dent Res*. 2020;99(13):1425-34. doi: [10.1177/0022034520945209](https://doi.org/10.1177/0022034520945209)
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. doi: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
- Stemers E, Talbi WMI, Hogervorst JMA, Schoenmaker T, de Vries TJ. IL-1 Receptor Antagonist Anakinra Inhibits the Effect of IL-1 β -Mediated Osteoclast Formation by Periodontal Ligament Fibroblasts. *Biology* (Basel). 2025;14(3):250. doi: [10.3390/biology14030250](https://doi.org/10.3390/biology14030250)
- Plemmenos G, Evangelou E, Polizogopoulos N, Chalazias A, Deligianni M, Piperi C. Central Regulatory Role of Cytokines in Periodontitis and Targeting Options. *Curr Med Chem*. 2021;28(15):3032-3058. doi: [10.2174/0929867327666200824112732](https://doi.org/10.2174/0929867327666200824112732)
- Marchesan JT. Inflammasomes as contributors to periodontal disease. *J Periodontol*. 2020;91 Suppl 1(Suppl 1):S6-S11. doi: [10.1002/JPER.20-0157](https://doi.org/10.1002/JPER.20-0157)
- Li Y, He X, Luo G, Zhao J, Bai G, Xu D. Innovative strategies targeting oral microbial dysbiosis: unraveling mechanisms and advancing therapies for periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1556688. doi: [10.3389/fcimb.2025.1556688](https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1556688)
- Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol*. 2021;12:709438. doi: [10.3389/fphys.2021.709438](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438)
- Higashi DL, Qin H, Borland C, Kreth J, Merritt J. An inflammatory paradox: strategies inflammophilic oral pathobionts employ to exploit innate immunity via neutrophil manipulation. *Front Oral Health*. 2024;5:1413842. doi: [10.3389/froh.2024.1413842](https://doi.org/10.3389/froh.2024.1413842)
- Harrandah AM. The Oral-Gut-Systemic Axis: Emerging Insights into Periodontitis, Microbiota Dysbiosis, and Systemic Disease Interplay. *Diagnostics* (Basel). 2025;15(21):2784. doi: [10.3390/diagnostics15212784](https://doi.org/10.3390/diagnostics15212784)
- Messina BM, Polizzi A, Panuzzo C, Belmonte A, Angelova A, Fuochi V, et al. Impact of Periodontal Host-Modulation Therapies on Oral-Gut

Characteristics of collagenogenesis in the blood-thymus barrier of macrosomic fetuses

I. V. Sorokina^{ib}A,B,C,D, P. S. Talapova^{ib}C,D, G. I. Gubina-Vakulik^{ib}B,E, O. M. Pliten^{ib}E,F,
O. V. Kaluzhyna-Biletska^{ib}D,E

Kharkiv National Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article;
E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Keywords:

pregnancy, fetus, maternal-fetal exchange, fetal macrosomia, thymus, collagen, blood-thymus barrier.

Pathologia.

2026;23(1):42-48

Aim: the primary objective of this study was to improve the pathomorphological diagnosis of macrosomia in stillborn fetuses. This was achieved by analyzing the characteristics of collagen synthesis in the structural components of the blood-thymus barrier in macrosomic stillborn fetuses and relating these findings to specific anthropometric parameters.

Material and methods. Our study examined 34 thymus specimens from macrosomic stillborn fetuses, which we divided into three groups (SF1, SF2, SF3) based on their Height and Weight Index (HWI). Group of medium-weight fetuses, randomly selected as the control group (SFc) (n = 9). Research methods: histological, immunohistochemical, morphometric. Statistical analysis was performed in accordance with the current methodological requirements.

Results. In endothelial basement membranes the synthesis of type IV collagen was significantly reduced in macrosomes fetuses of the SF1 group ($p \leq 0.05$), with a tendency to increase in macrosomes of the SF3 group. In epithelial basement membranes, there was a significant increase in the production of type IV collagen in the thymus of SF3 group ($p \leq 0.05$) and a tendency toward a decrease in the expression of this collagen in SF1 group of macrosomes. Compared to the control, in the reticular fibers and amorphous substance of the blood-thymus barrier the optical density of the luminescence of type III collagen was maximal in observations of the SF3 group and minimal in large fetuses of the SF1 group.

Conclusions. In the structure of the blood-thymus barrier of large fetuses, the expression of type IV collagen was detected in the composition of the epithelial and endothelial basement membranes. Vascular basement membranes contained a greater amount of type IV collagen compared to the epithelial basement membranes of blood-thymus barrier, depending on the anthropometric characteristics of the fetuses. In the reticular fibers and amorphous substance of the blood-thymus barrier of stillborns, irrespective of their anthropometric characteristics, type III interstitial collagen was detected.

Ключові слова:

вагітність, плід, макросомія, тимус, колаген, гемато-тимусний бар'єр.

Патологія. 2026.

Т. 23, № 1(66).
С. 42-48

Особливості колагеноутворення у гемато-тимусному бар'єрі при макросомії

І. В. Сорокіна, П. С. Талапова, Г. І. Губіна-Вакулик, О. М. Плітень, О. В. Калужина-Білецька

Мета роботи – покращити патоморфологічну діагностику макросомії у мертвонароджених; проаналізувати характеристики синтезу колагену в структурних компонентах гемато-тимусного бар'єра у великих мертвонароджених плодів, ці результати співвіднести зі специфічними антропометричними параметрами.

Матеріали і методи. Досліджено 34 зразки тимуса від макросомних мертвонароджених плодів, які поділили на три групи (SF1, SF2, SF3) залежно від індексу зросту та ваги (HWI). Групу плодів середньої ваги випадково обрано як контрольну (SFc) (n = 9). Методи дослідження: гістологічний, імуногістохімічний, морфометричний. Статистичні дані опрацьовано відповідно до чинних вимог.

Результати. В ендотеліальних базальних мембранах синтез колагену IV типу значно знижений у макросомних плодів групи SF1 ($p \leq 0,05$) з тенденцією до збільшення у макросомних плодів групи SF3. В епітеліальних базальних мембранах виявлено значне збільшення продукції колагену IV типу в тимусах групи SF3 ($p \leq 0,05$) та тенденцію до зниження експресії цього колагену в макросомних плодів групи SF1. Порівняно з контролем, у ретикулярних волокнах та аморфній речовині гемато-тимусного бар'єра оптична щільність люмінесценції колагену III типу максимальна у спостереженнях групи SF3 та мінімальна у великих плодів групи SF1.

Висновки. У структурі гемато-тимусного бар'єра великих плодів виявлено експресію колагену IV типу у складі епітеліальної та ендотеліальної базальних мембран. Судинні базальні мембрани містять більшу кількість колагену IV типу порівняно з епітеліальними базальними мембранами гемато-тимусного бар'єра. Це залежить від їхніх антропометричних характеристик. У ретикулярних волокнах та аморфній речовині гемато-тимусного бар'єра мертвонароджених, незалежно від антропометричних характеристик, виявлено інтерстиціальний колаген III типу.

Perinatal diagnosis plays an important role in ensuring the health of the mother and child. In recent years, technological progress has significantly enriched its arsenal of tools for diagnosing conditions and anomalies in the prenatal period. Nevertheless, as long as humanity exists, there are and will be many ways to improve perinatal diagnostics.

Pregnancy is a multifaceted biological phenomenon that requires the synchronized functioning of numerous physiological systems to guarantee the proper growth and development of the fetus. However, if the pregnancy is complicated by macrosomia, or a large fetus (LF), the risk of morbidity and mortality for both mother and child increases. However, the molecular mechanisms responsible for excessive fetal development are remain insufficiently understood.

LF is diagnosed in cases where the estimated weight of the fetus exceeds 4000 g or the 90th percentile according to gestational age or the weight of the child at birth is more than 4500 g [1]. According to studies published by M. Najafian et al., births with a fetus with a body weight of 4.0–4.5 kg are registered in 7.6 % of cases, children with a body weight of 4.5–5.0 kg – in 1.2 % of cases, and births with a giant fetus – with a body weight of more than 5.0 kg – is noted in 0.2 % of cases [2]. This problem is relevant, since the global prevalence of macrosomia is from 5 % to 20 % in developed countries and 0.5–15.0 % in less developed countries [3,4], while various factors can contribute to the birth of LF, such as maternal obesity, gestational diabetes, maternal age, multiple pregnancies in the family history [5].

Given the substantial incidence of macrosomia in newborns, researchers are increasingly focusing on its potential health implications for both the infant and the mother. Data from literary sources indicate an increased risk of pregnancy complications associated with LF, in particular preeclampsia, which is one of the most common causes of maternal and perinatal mortality. The prevalence of preeclampsia ranges from 2 % to 8 % and may be associated with the prevalence of dietary and constitutional obesity among mothers with macrosomia [5,6,7,8]. However, for substantiating these assertions, we advocate for the execution of comprehensive, large-scale observational studies to thoroughly investigate the incidence of macrosomia and comorbidities in newborns.

Undoubtedly, of great medical importance and concern are the well-known complications of LF births, such as birth trauma and fetal distress. Studies indicate that babies with macrosomia are at an increased risk of experiencing shoulder dystocia. This condition can result in the brachial plexus injury and potentially lead to both intra- and postnatal asphyxia, adversely affecting the nervous system [9,10].

In addition, childbirth complications can have far-reaching consequences for the child's immune system. Clinical observations suggest a link between fetal macrosomia and an elevated risk of immune system disorders, potentially resulting in impaired immune function in newborns. Studies also indicate that fetal weight can affect the development of the thymus, spleen, and lymph nodes, which can lead to a decrease in T-lymphocyte production and a decrease in the activity of natural killer

cells (NK-cells) [11,12]. In addition, a large fetus may have an altered cytokine profile, leading to changes in the inflammatory response and activation of innate immune cells in the fetal body [13]. However, the morphofunctional state of the central and peripheral organs of the immune system of the LF remains insufficiently studied. All this emphasizes the need for additional research to understand the relationship between fetal macrosomia and the development of the immune system.

In the early stages of human development, the thymus plays a pivotal role in the establishment of immunity. This is due to its function in facilitating the antigen-independent proliferation and differentiation of a T-lymphocyte subpopulation, essential for cellular immunity. These T-lymphocytes subsequently populate the T-dependent zones of secondary lymphoid organs via hematogenous pathways [14].

The blood-thymus barrier (BTB) is a histochemical separation between the circulatory system and the thymus, is formed in the early stages of intrauterine development and plays a crucial role in the formation and functioning of the thymus. After all, it is BTB that creates the conditions for the maturation and differentiation of a unique population of cortical thymocytes (cortical thymic epithelial cells, or cTECs), which contribute to the development of the T-cell population of lymphocytes outside of contact with foreign antigens [15]. However, several studies have demonstrated that antigens circulating in the blood can enter the thymus via the transcapsular route and via transendothelial migration [16]. Impaired BTB function is associated with several immunological disorders, including thymic aplasia, autoimmune diseases, and impaired T-cell development [17].

Collagens play a key role in ensuring the stability of BTB function, and the process of their cross-linking and maturation is responsible for the strength of the barrier. Currently, it is known that type I collagen is the main component of the extracellular matrix of BTB, type III collagen is involved in the formation of fibrillar networks, and type IV collagen is the main component of the epithelial and endothelial basement membranes [18,19].

Earlier, scientists of the Kharkiv School of Pathologists, under the leadership of A. F. Yakovtsova, discovered significant morphofunctional changes in the central and peripheral organs of the immune system of macrosomic fetuses depending on their mass-growth index [20]. In this paper, we returned to the scientific task set by Antonina Fedorivna to establish the specific features of collagen formation in the structural components of the BTB of large stillborn fetuses depending on their anthropometric indicators in order to improve the quality of pathomorphological perinatal diagnostics.

Aim

The primary objective of this study was to improve the pathomorphological diagnosis of macrosomia in stillborn fetuses. This was achieved by analyzing the characteristics of collagen synthesis in the structural components of the blood-thymus barrier in macrosomic stillborn fetuses and relating these findings to specific anthropometric parameters.

Table 1. Anthropometric features of the research groups

Group	Number of samples	Height average value, m	Weight average value, kg	HWI average value, kg/m ²
SF1	7	0.59 ± 0.02	4.2 ± 0.04	20.48 ± 0.13
SF2	11	0.58 ± 0.06	4.7 ± 0.08	24.10 ± 0.09
SF3	16	0.54 ± 0.07	4.5 ± 0.04	28.66 ± 0.17
SFc	9	0.52 ± 0.04	3.3 ± 0.03	23.57 ± 0.12

Table 2. Density of cortical lymphocytes per square millimetre (1 mm²) in the thymuses of stillborn fetuses with different anthropometric parameters

Observation group	Number of observations	Density of lymphocytes in the cortex (units/mm ²)
SFc	9	11321.2 ± 175.2
SF1	7	15670.4 ± 246.4*
SF2	11	10987.3 ± 199.0
SF3	16	9447.0 ± 181.6*

*: $p \leq 0.05$ compared to the control group.

Materials and methods

For a more comprehensive understanding of the topic and to facilitate the comparison of data across different time periods, we conducted a retrospective study. This study involved archival material from 2 sources: 1) the Department of Pathological Anatomy at Kharkiv National Medical University where we utilized paraffin-embedded thymus samples of stillborn full-term fetuses, collected between 2000 and 2004, with varying body weights (specific number and percentage ratio needed); 2) we examined thymus preparations from stillborns (specific number and percentage ratio needed), with autopsies conducted at the communal healthcare facility “Kharkiv City Perinatal Center” between 2012 and 2019.

When obtaining research material, the involved specialists followed the “Rules of Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with Human Participation”, in accordance with the Declaration of Helsinki (1964–2013), EU Directive No. 609 (from November 24, 1986), orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009, No. 944 dated December 14, 2009, No. 616 dated August 3, 2012 and ICH GCP (1996). According to the decision of the Expert Committee on Ethics and Bioethics of Scientific Research at Kharkiv National Medical University, this study was conducted in compliance with international ethical requirements and adheres to the ethical norms of science and standards for biomedical research (Minutes of the Bioethics Committee Meeting: No. 9, dated November 5, 2025).

In total, our study examined 43 thymus specimens from macrosomic stillborn fetuses (SF) and analyzed the corresponding anthropometric records of these fetuses. The study participants were categorized based on their Height and Weight Index (HWI) and divided into four groups: SF1, consisting of low-weight macrosomic fetuses ($n = 7$); SF2, a group of medium-weight macrosomic fetuses, designated as the study group ($n = 11$); SF3, comprising heavy-weight macrosomic fetuses ($n = 16$); and SFc, a group of medium-weight fetuses, randomly selected as the control group ($n = 9$) (Table 1).

The thymus specimens were fixed in a 10 % solution of formalin, processed through alcohols of varying

concentrations, and then embedded in paraffin. Serial sections, each 4–5 micrometers (μm) thick, were prepared for histological examination. The analysis followed standard procedures, including staining the samples with hematoxylin and eosin, picrofuchsin according to van Gieson, and Mallory's trichrome method. Observations were conducted using an Olympus BX-41 microscope. For collagen typing, monoclonal antibodies specific to collagen types I, III, and IV were applied (Novocastra Laboratories Ltd.), and the samples were examined under an Axioskop 40 fluorescence microscope. The optical density (OD) of the immunofluorescence for the collagens was measured using an Axioskop 40 microscope and Biostat.exe software.

Further study investigated the relationship between the expression of type IV collagen in the endothelial and epithelial basement membranes, type III collagen in reticular fibers and amorphous substance, thymocyte density, and the anthropometric parameters of different groups of SF. For statistical analysis and visualization, we utilized RStudio, employing packages such as “psych”, “stats”, “tidyverse” (inclusive of “dplyr”, “ggplot2”, “tidyr”), and “corrplot”. Our analytical approach included descriptive statistics, tests for the normality of distribution, tests for the equality of means and variances, linear regression modeling, and the Student's t -test ($p \leq 0.05$) to determine the statistical relationships between dependent and independent variables, as well as to evaluate statistical significance. Additionally, scatter plots and Pearson's correlation coefficient were employed to assess the strength and direction of the relationships between variables.

Results

In all the examined thymuses, histological examination revealed the presence of post-capillary venules in the cortical zone. These venules were encircled by thin, fibrous, pyroninophilic connective tissue structures, within whose loops macrophages, fibroblasts, and lymphocytes were situated (Fig. 1).

The walls of the capillaries, along with the surrounding pericapillary reticular fibers, were distinctly visualized using Mallory's trichrome stain, which manifested as a blue color of varying intensities. Additionally, basal epithelial membranes and the epitheliocytes situated on them were observed in a perivascular arrangement.

Through morphometric analysis, quantitative data were gathered and analyzed to determine the density of cortical lymphocytes per square millimeter (1 mm²) in the thymuses of stillborn fetuses, taking into account their varying anthropometric data (Table 2).

The immunohistochemical examination, utilizing monoclonal antibodies selective for type IV collagen, precisely demarcated the basement membranes, integrating the structural components of both epithelial and vascular (endothelial) elements (Fig. 2).

Concurrently, type III collagen was evidenced by a pattern of linear and discontinuous fluorescence, exhibiting heterogeneous intensities along the reticular fibers and within the interstitial matrix, as illustrated in Fig. 3.

We investigated the expression of type IV and type III collagens in the thymuses of stillborn fetuses across

different weight categories. The analysis focused on the endothelial and epithelial basement membranes, and amorphous substance and reticular fibers of the thymus (Table 3).

The findings revealed a notable trend: type IV collagen expression was highest in the heavy-weight SF3 group, both in the endothelial (0.042 ± 0.005 , $p > 0.05$) and epithelial basement membranes (0.039 ± 0.003 , $p \leq 0.05$), with the latter showing a statistically significant increase. This contrasted with the lowest expression observed in the low-weight SF1 group, underscoring the correlation between increased collagen type IV expression and fetal macrosomia.

This pattern was mirrored in the type III collagen expression within the amorphous substance and reticular fibers, with the highest expression again in the SF3 group (0.020 ± 0.004), but with no statistically significant difference when compared with the control group. However, the SF1 group displayed a statistically significant decrease of the protein synthesis. The minimum content of type IV collagen in the vascular basement membranes was revealed in the SF1 group, as evidenced by a significant decrease in OD of the immunofluorescence of this collagen in the endothelial basement membranes ($p \leq 0.05$) compared to the control group. On the other hand, in the SF2 group this indicator practically did not differ from the control level. Additionally, there is a tendency towards a synchronous decrease or increase in the optical density of type IV collagen in both epithelial and vascular basement as well as type III collagen.

To visualize the correlation between variables, we constructed a heat map showing the strength and direction of relationships between variables.

In Table 4, there are the relationships and correlation coefficients between the various variables that we analyzed.

Discussion

Our findings indicate that an increase in height is generally associated with an increase in the OD of collagen type IV fluorescence in the epithelial basement membranes of the thymus. This observation aligns with the study by Marvin Paulo Lins, which reported similar trends in collagen distribution with respect to height [21]. Furthermore, our results also suggest that taller individuals tend to have a higher density of lymphocytes in the thymic cortex, potentially indicating a more robust thymic function, especially in the terms of adaptive immune system, that is confirmed by R. Sender et al. [22].

The study also revealed that an increase in body mass is likely to lead to a decrease in the OD of collagen type IV in the epithelial basement membranes of the thymus. This phenomenon could be attributed to the morphological and functional changes in the thymic tissue due to increased body mass, altered thymic loading, and mechanical stress, which may impact collagen distribution, as discussed in the findings of other authors [23,24]. However, higher body mass is typically associated with greater height, suggesting a complex interplay between body mass, height, and collagen distribution within the thymus. This relationship underscores the intricate dynamics of thymic

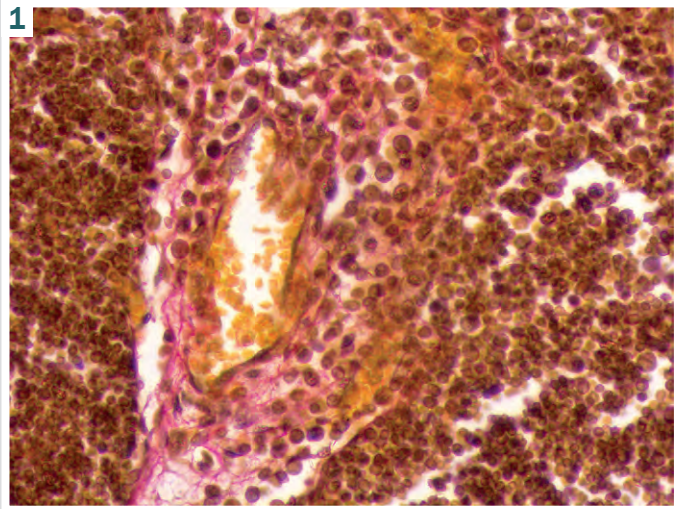


Fig. 1. Post-capillary venules and high thymocyte density in the cortical zone in the thymus of a large fetus (SF1). van Gieson method, $\times 600$.

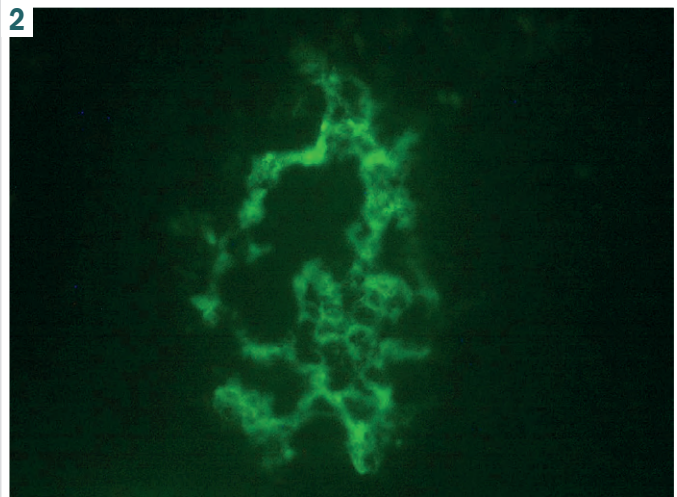


Fig. 2. Type IV collagen fluorescence in the epithelial endothelial basement membranes. Direct Koons method, MCA type IV collagen, $\times 600$.

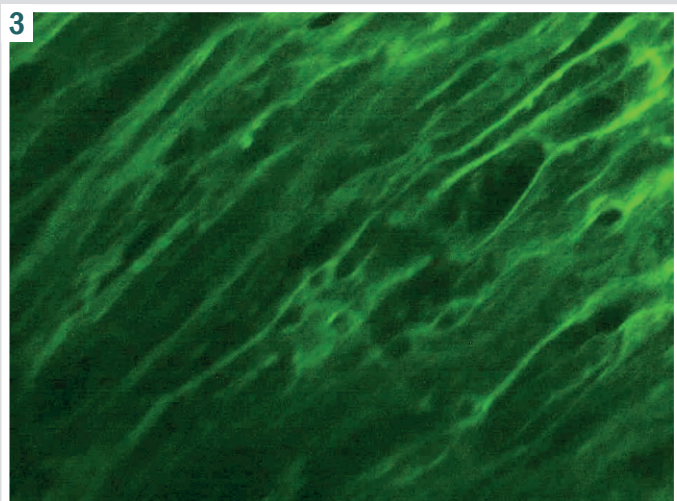


Fig. 3. Type III collagen fluorescence in the interstitial matrix. Direct Koons method, MCA type III collagen, $\times 600$.

Table 3. Average values of the OD (in conventional units of optical density) of the fluorescence of collagens in the structural elements of the BTB of stillborns with different anthropometric data

Group	Type IV collagen		Type III collagen
	Endothelial basement membranes	Epithelial basement membranes	Amorphous substance and reticular fibers
SFc	0.036 ± 0.004	0.022 ± 0.003	0.015 ± 0.005
SF1 (low-weight)	0.017 ± 0.007*	0.015 ± 0.008	0.009 ± 0.005*
SF2 (middle-weight)	0.034 ± 0.006	0.024 ± 0.005	0.014 ± 0.002
SF3 (heavy-weight)	0.042 ± 0.005	0.039 ± 0.003*	0.020 ± 0.004

*: $p \leq 0.05$ compared to the control group.

Table 4. Correlation analysis of anthropometric and collagen-related variables in the study

Variables	Correlation coefficient	Correlation type	Interpretation
Height and Col3	-0.27	weak negative	Taller individuals may have less type III collagen in their amorphous substance and reticular fibers
Col4epi_bm and Weight	-0.36	weak negative	Increase in mass may lead to a decrease in OD of Collagen type IV fluorescence in epithelial basement membranes
Col3 and CelDen	-0.87	very strong negative	Type III collagen's presence in amorphous substance and reticular fibers is inversely related to density of lymphocytes in the thymic cortex
Col4epi_bm and Height	0.25	weak positive	Increase in height may be accompanied by an increase in OD of collagen type IV fluorescence in epithelial basement membranes
Weight and CelDen	0.49	moderate positive	Larger individuals often have higher density of lymphocytes in the thymic cortex
Height and CelDen	0.51	moderate positive	Taller individuals tend to have higher density of lymphocytes in the thymic cortex
Height and Weight	0.83	strong positive	Higher body mass is typically associated with greater height
Col4end_bm and Col4epi_bm	0.99	very strong positive	Both variables reflect collagen protein mass and tend to increase or decrease together

Heatmap showing the strength and direction of relationships between variables: Height, Weight, CelDen – Density of lymphocytes in the thymic cortex (units/mm²); Col4end_bm – OD of Collagen type IV fluorescence in Endothelial basement membranes, Col4epi_bm – OD of Collagen type IV fluorescence in epithelial basement membranes, and Col3 – OD of Collagen type III fluorescence in the amorphous substance and reticular fibers. A correlation matrix was calculated between the variables "Height", "Weight", "CelDen", "Col4end_bm", "Col4epi_bm" and "Col3". A heat map visualizing this correlation matrix was then constructed using the Corrplot package. In the heat map, color values are assigned to represent the strength and direction of the relationships between variables. Blue denotes a positive correlation, indicating that as one variable increases, so does the other. Conversely, red signifies a negative correlation, where an increase in one variable corresponds to a decrease in the other. White indicates no correlation.

structure and function in response to overall body growth and development.

Our data point to an inverse relationship between the presence of type III collagen in amorphous substance and reticular fibers, and the density of lymphocytes in the thymic cortex. This result is in line with the hypothesis proposed by Z. Sadjadi et al. [25] and Y. Li et al. [26], who suggested that the structural properties of collagen could influence lymphocyte distribution and density. This finding is particularly significant for understanding the structural-functional aspects of the thymic microenvironment.

Both variables reflecting the OD of collagen type III and IV fluorescence tend to increase or decrease together, suggesting a coordinated regulation of collagen expression in different thymic structures. This pattern of collagen dynamics is consistent with the synthesis pathways discussed in the seminal work of Mario Ruiz Pérez et al. [27].

In general, the characteristics of carrying a LF, which are significantly influenced by complex immune-endocrine interactions within the mother-placenta-fetus system, and factoring in prenatal stimulation, profoundly impact embryonic and fetal development. This effect encompasses not only the lymphoid and epithelial components of the fetal thymus, as previously demonstrated by the Kharkiv pathology school researchers [20], but also

extends to more intricate structures, such as the BTB. These observations underscore the substantial impact of maternal-fetal physiological processes on the intricate development of fetal thymic structures.

The specific patterns of collagen formation within the blood-thymus barrier structures in large stillborn fetuses could provide crucial insights into the morphofunctional characteristics of the thymus, particularly in relation to the anthropometric parameters of macrosomia. Our previous research has indicated that the thymuses of LF fetuses, which do not exhibit signs of obesity, display hyperplasia and disrupted maturation processes in cortical thymocytes [20]. A notable deficiency of type IV collagen in the vascular and epithelial basement membranes could lead to increased permeability of the BTB to maternal blood-borne antigens. It is well established that the primary function of the blood-thymus barrier is to inhibit antigen penetration into the thymic cortex. This barrier plays a pivotal role in facilitating the proper differentiation of cortical thymocytes. Hence, alterations in collagen composition and barrier integrity could have significant implications for fetal thymic development and functioning [28].

In response to antigenic stimulation, lymphocytopoiesis activation occurs on one hand, while on the other, the maturation of cortical thymocytes is disrupted, and apoptosis is also delayed. We associate the disruption in

thymocyte maturation with the hypofunction of the thymus' epithelial component, which is responsible for producing thymic hormones. This research reveals another potential factor in the morphogenesis of this complex immunobiological process.

Interesting results were observed concerning type III interstitial collagen. It is known that hypoxia is one of the stimuli for the formation of interstitial collagen [29,30]. For instance, the delivery of a large fetus is often complicated by chronic intrauterine hypoxia, which should manifest as increased collagen type III formation in various fetal organs, including the thymus. However, within the BTB, there was only a tendency towards an increase in the OD of collagen III type immunofluorescence, and this was observed solely in the SF3 group. In contrast, a significant decrease in this indicator was noted in the SF1 macrosomes compared to the control, a pattern that is consistent with the peculiarities observed in type IV collagen formation. This may be due to the unique functional status of type III interstitial collagen located within the blood-thymus barrier, as opposed to collagen in interstitial connective tissue. To date, there is a lack of literature addressing this specific issue.

All these findings suggest a direct correlation between macrosomia and variations in collagen expression within the blood-thymus barrier. This variation in collagen expression could be a physiological adaptation to the altered requirements or stressors associated with different fetal sizes. This understanding could have important implications for the study of fetal development and the management of pregnancies characterized by fetal macrosomia.

Future studies focusing on the endothelial lining of the blood-thymus barrier and the morphofunctional characteristics of macrophages localized in its perivascular spaces could provide a more comprehensive understanding of this critical structural component of the thymus.

Conclusions

1. In the structure of the blood-thymus barrier of large fetuses, the expression of type IV collagen was detected in the composition of the epithelial and endothelial basement membranes. Vascular basement membranes contain a greater amount of type IV collagen compared to the epithelial basement membranes of blood-thymus barrier.

2. The degree of expression of type IV collagen differed depending on the anthropometric characteristics of the fetus. In endothelial basement membranes, compared with control group, the synthesis of type IV collagen was significantly reduced in macrosomes of SF1 group ($p \leq 0.05$), with a tendency to increase in macrosomes of SF3 group. In epithelial basement membranes, there was a significant increase in the production of type IV collagen in the thymus of SF3 group ($p \leq 0.05$) and a tendency towards a decrease in the expression of this collagen in SF1 group of macrosomes.

3. In the reticular fibers and amorphous substance of the blood-thymus barrier of stillborns, irrespective of their anthropometric characteristics, interstitial collagen type III was detected. Compared to the control, the optical density of the luminescence of type III collagen was

maximal in observations of the SF3 group and minimal in large fetuses of the SF1 group.

Prospects for further research. In-depth immunohistochemical analysis of the cellular constituents of the blood-thymus barrier. This detailed study will encompass endothelial cells, epithelial cells, and macrophages. We aim to explore the intricate interactions and functional dynamics of these cells, understanding their roles in the formation and regulation of the blood-thymus barrier. Such an investigation promises to shed light on the complex cellular mechanisms at play and their implications in broader physiological processes.

Funding

The scientific study is a fragment of the scientific research work of Kharkiv National Medical University on the topic: "Pathological anatomy of the fetus and newborn in maternal-fetal infection", state registration No. 0120U102023 (2020–2024).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 03.12.2025

Після доопрацювання / Revised: 28.02.2026

Схвалено до друку / Accepted: 09.03.2026

Information about the authors:

Sorokina I. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-5945-2605

Talapova P. S., MD, PhD, Assistant at the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4147-1485

Gubina-Vakulik G. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3816-8530

Pliten O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-6376-9376

Kaluzhyna-Biletska O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4181-9704

Відомості про авторів:

Сорокіна І. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет, Україна.

Талапова П. С., PhD, асистент каф. патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет, Україна.

Губіна-Вакулик Г. І., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет, Україна.

Плітен О. М., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет, Україна.

Калужина-Білецька О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет, Україна.



Iryna Sorokina (Ірина Сорокіна)
soririna@gmail.com

References

1. Birene B, Ferreira A, Raimond E, Graesslin O, Ishaque U, Gabriel R. Impact of screening for large-for-gestational-age fetuses on maternal and neonatal outcomes: a prospective observational study. *J Perinat Med.* 2025;53(3):367-75. doi: 10.1515/jpm-2024-0522

2. Najafian M, Cheraghi M. Occurrence of fetal macrosomia rate and its maternal and neonatal complications: a 5-year cohort study. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:353791. doi: [10.5402/2012/353791](https://doi.org/10.5402/2012/353791)
3. Wolamo DD, Meskele M, Workie SB, Badacho AS. Determinants of fetal macrosomia among live births in southern Ethiopia: a matched case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):465. doi: [10.1186/s12884-022-04734-8](https://doi.org/10.1186/s12884-022-04734-8)
4. Adjei-Gyamfi S, Musah B, Asirifi A, Hammond J, Aryee PA, Miho S, et al. Maternal risk factors for low birthweight and macrosomia: a cross-sectional study in Northern Region, Ghana. *J Health Popul Nutr*. 2023;42(1):87. doi: [10.1186/s41043-023-00431-0](https://doi.org/10.1186/s41043-023-00431-0)
5. Canday M. Identifying gestational diabetes mellitus and assessing risk factors in affected women: a comprehensive study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28:734-46. doi: [10.26355/eurev_202401_35073](https://doi.org/10.26355/eurev_202401_35073)
6. Mou AD, Barman Z, Hasan M, Miah R, Hafsa JM, Das Trisha A, et al. Prevalence of preeclampsia and associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. *Sci Rep*. 2021;11(1):21339. doi: [10.1038/s41598-021-00839-w](https://doi.org/10.1038/s41598-021-00839-w)
7. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022;386:1817-32. doi: [10.1056/NEJMra2109523](https://doi.org/10.1056/NEJMra2109523)
8. Vince K, Brkić M, Poljičanin T, Matijević R. Prevalence and impact of pre-pregnancy BMI on pregnancy outcome: a cross-sectional study in Croatia. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(1):55-9. doi: [10.1080/01443615.2019.1706157](https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1706157)
9. Tsikouras P, Kotanidou S, Nikolettos K, Kritsotaki N, Bothou A, Andreou S, et al. Shoulder dystocia: a comprehensive literature review on diagnosis, prevention, complications, prognosis and management. *J Pers Med*. 2024;14(6):586. doi: [10.3390/jpm14060586](https://doi.org/10.3390/jpm14060586)
10. Chen P, Mu Y, Xie Y, Wang Y, Liu Z, Li M, et al. Trends of large for gestational age and macrosomia and their mediating effect on diabetes mellitus and obstetric hemorrhage. *Matern Child Nutr*. 2025;21(3):e70000. doi: [10.1111/mcn.70000](https://doi.org/10.1111/mcn.70000)
11. Feysaerts D, Urbschat C, Gaudillière B, Stelzer IA. Establishment of tissue-resident immune populations in the fetus. *Semin Immunopathol*. 2022;44(6):747-66. doi: [10.1007/s00281-022-00931-x](https://doi.org/10.1007/s00281-022-00931-x)
12. Chen S, Zhu H, Jounaidi Y. Comprehensive snapshots of natural killer cell functions, signaling, molecular mechanisms and clinical utilization. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:302. doi: [10.1038/s41392-024-02005-w](https://doi.org/10.1038/s41392-024-02005-w)
13. Hart PM, Stephenson NL, Scime NV, Tough SC, Slater DM, Chapput KH. Second trimester cytokine profiles associated with gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy. *PLoS One*. 2022;17(12):e0279072. doi: [10.1371/journal.pone.0279072](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279072)
14. Yayon N, Kedlian VR, Boehme L, Suo C, Wachter BT, Beuschel RT, et al. A spatial human thymus cell atlas mapped to a continuous tissue axis. *Nature*. 2024;635(8039):708-18. doi: [10.1038/s41586-024-07944-6](https://doi.org/10.1038/s41586-024-07944-6)
15. Kousa AI, Jahn L, Zhao K, Flores AE, Acenas DE II, Lederer E, et al. Age-related epithelial defects limit thymic function and regeneration. *Nat Immunol*. 2024;25:1593-606. doi: [10.1038/s41590-024-01915-9](https://doi.org/10.1038/s41590-024-01915-9)
16. James KD, Jenkinson WE, Anderson G. Non-epithelial stromal cells in thymus development and function. *Front Immunol*. 2021;12:634367. doi: [10.3389/fimmu.2021.634367](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.634367)
17. Bruss DM, Ely S. Anatomy, head and neck: blood thymus barrier. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [updated 2023 Jul 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546601/>
18. Sun B. The mechanics of fibrillar collagen extracellular matrix. *Cell Rep Phys Sci*. 2021;2(8):100515. doi: [10.1016/j.xcrp.2021.100515](https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2021.100515)
19. Sharma H, Moroni L. Recent advances in regenerative approaches for thymus rejuvenation. *Adv Sci*. 2021;8:2100543. doi: [10.1002/adv.202100543](https://doi.org/10.1002/adv.202100543)
20. Yakovtsova AF, Sorokina IV, Aleshchenko IE. Immunnaya sistema ploda cheloveka pri krupnoplodii i ZVRP [Immune system of the human fetus with macrosomia and intrauterine growth restriction (IUGR)]. Kharkiv: Antiqua; 2004. 153 p.
21. Lins MP. Thymic extracellular matrix in thymopoiesis: just a supporting? *BioTech (Basel)*. 2022;11(3):27. doi: [10.3390/biotech11030027](https://doi.org/10.3390/biotech11030027)
22. Sender R, Weiss Y, Navon Y, Milo I, Azulay N, Keren L, et al. The total mass, number, and distribution of immune cells in the human body. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120(44):e2308511120. doi: [10.1073/pnas.2308511120](https://doi.org/10.1073/pnas.2308511120)
23. Han X, Caron JM, Brooks PC. Cryptic collagen elements as signaling hubs in tumor growth and metastasis regulation. *J Cell Physiol*. 2020;235(12):9005-20. doi: [10.1002/jcp.29752](https://doi.org/10.1002/jcp.29752)
24. Caron JM, Han X, Lary CW, Sathyanarayana P, Remick SC, Ernstoff MS, et al. Targeting the secreted RGDKGE collagen fragment reduces PD-L1 and inhibits tumor growth. *Oncol Rep*. 2023;49:44. doi: [10.3892/or.2023.8481](https://doi.org/10.3892/or.2023.8481)
25. Sadjadi Z, Zhao R, Hoth M, Qu B, Rieger H. Migration of cytotoxic T lymphocytes in 3D collagen matrices. *Biophys J*. 2020;119(11):2141-52. doi: [10.1016/j.bpj.2020.10.020](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.10.020)
26. Li Y, Huamei C, Peng C, Meng G, Lu Y, Liu H, et al. Unraveling the spatial organization and development of human thymocytes through integration of spatial transcriptomics and single-cell multi-omics profiling. *Nat Commun*. 2024;15:7784. doi: [10.1038/s41467-024-51767-y](https://doi.org/10.1038/s41467-024-51767-y)
27. Ruiz Pérez M, Vandenabeele P, Tougaard P. The thymus road to a T cell: migration, selection, and atrophy. *Front Immunol*. 2024;15:1443910. doi: [10.3389/fimmu.2024.1443910](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1443910)
28. Nelson BN, Friedman JE. Developmental programming of the fetal immune system by maternal western-style diet: mechanisms and implications. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5951. doi: [10.3390/ijms25115951](https://doi.org/10.3390/ijms25115951)
29. Yang L, Gilbertsen A, Xia H, Benyumov A, Smith K, Herrera J, et al. Hypoxia enhances IPF mesenchymal progenitor cell fibrogenicity via the lactate/GPR81/HIF1α pathway. *JCI Insight*. 2023;8(4):e163820. doi: [10.1172/jci.insight.163820](https://doi.org/10.1172/jci.insight.163820)
30. Graton ME, de Oliveira AA, Neupane A, Quon A, Kirschenman R, Spaans F, et al. Exposure to prenatal hypoxia impairs function and structure of carotid arteries in adult offspring. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2025;328(3):H518-H525. doi: [10.1152/ajpheart.00859.2024](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00859.2024)

Рак гортаноглотки: порівняльний аналіз виживаності при хірургічних і нехірургічних алгоритмах лікування

П. І. Михайлюк^{1, A, B, C, D}, В. В. Бойко^{2, B}, А. Я. Лозинський^{2, B}, С. С. Цибран^{2, B}, Г. А. Олексюк^{1, C},
І. Д. Костишин^{1, C, E}, А. Є. Крижанівська^{1, A, E, F}

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна ²Комунальне неприбуткове підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Рак гортаноглотки є однією з найагресивніших локалізацій пухлин голови та шиї, що характеризується пізньою діагностикою та несприятливим прогнозом. Вибір оптимальної тактики радикального лікування залишається складним клінічним питанням, що обґрунтовує доцільність порівняльного аналізу методів з метою індивідуалізації терапії.

Мета роботи – здійснити ретроспективний аналіз реальної клінічної практики й оцінити результати лікування у пацієнтів із місцево-поширеною плоскоклітинною карциномою гортаноглотки III та IVa стадій.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективний аналіз даних 120 пацієнтів із плоскоклітинним раком гортаноглотки III–IVa стадій, котрі передували на лікуванні у 2013–2024 роках. Пацієнтів поділили на чотири групи: 1 – хірургія з ад'ювантною терапією (n = 11); 2 – неоад'ювантна хіміотерапія (НАХТ) з наступною хірургією (n = 20); 3 – хіміотерапія та променева лікування (n = 72); 4 – хіміопроменева терапія (n = 17). Оцінювали загальну виживаність (метод Каплана–Меєра) та характеристики рецидивів. Для виявлення незалежних прогностичних факторів застосовано багатофакторний аналіз (регресія Кокса), враховуючи клініко-морфологічні характеристики (стадія T, N, ступінь диференціювання G, форма росту, вік і стать).

Результати. Найнижчу смертність до 1 року зафіксовано у 2 (25,0 %) і 1 (36,4 %) групах, а в нехірургічних групах цей показник становив 62,5–70,6 %. Найвищий показник 3-річної виживаності встановлено у 2 групі – 65,0 %, що значно перевищує результати, зафіксовані у 3 (29,1 %) та 4 (23,5 %) групах. Частота рецидивів найвища у 2 групі – 60,0 %. За даними багатофакторного аналізу (регресія Кокса), лікування за алгоритмом НАХТ + хірургія (група 2) порівняно з консервативним стандартом асоціювалося з кращими показниками загальної виживаності (HR = 0,38, p = 0,023). Отже, цей алгоритм може бути сприятливим прогностичним чинником.

Висновки. Ретроспективний аналіз реальної клінічної практики дав змогу встановити, що алгоритми лікування з хірургічним компонентом асоціюються з вищими показниками трірічної загальної виживаності (36,4–65,0 %) порівняно з консервативними методами (23,5–29,1 %). Найкращі показники виживаності зафіксовано у разі застосування стратегії НАХТ із наступним хірургічним втручанням (65,0 %). Високий показник виявлених рецидивів у хірургічних групах (60,0 %) може бути пов'язаний із більшою тривалістю життя пацієнтів і ширшими можливостями сальважної терапії. Втім, ці результати мають асоціативний характер і потребують підтвердження під час проспективних досліджень.

Ключові слова:

рак гортаноглотки, реальна клінічна практика, хірургічне лікування, хіміопроменева терапія, прогностичні фактори, виживаність.

Патологія. 2026.
Т. 23, № 1(66).
С. 49–55

Laryngopharyngeal cancer: comparative analysis of survival with surgical and non-surgical treatment algorithms

P. I. Mykhailiuk, V. V. Boyko, A. Ya. Lozynskyi, S. S. Tsybran, H. A. Oleksiuk,
I. D. Kostyshyn, A. Ye. Kryzhanivska

Hypopharyngeal cancer is one of the most aggressive head and neck malignancies, characterized by late diagnosis and a poor prognosis. Selecting the optimal radical treatment strategy remains a challenging clinical issue, highlighting the need for a comparative analysis of existing methods to improve personalized therapy.

Aim: To conduct a retrospective real-world data analysis and evaluate treatment outcomes in patients with locally advanced stage III and IVa squamous cell hypopharyngeal carcinoma.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted on 120 patients with stage III–IVa squamous cell hypopharyngeal carcinoma (2013–2024). Patients were divided into four groups: Group 1 – surgery with adjuvant therapy (n = 11); Group 2 – neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by surgery (n = 20); Group 3 – chemotherapy and radiation therapy (n = 72); Group 4 – chemoradiotherapy (n = 17). Overall survival (Kaplan–Meier method) and recurrence characteristics were evaluated. Multivariate Cox regression analysis was applied to identify independent prognostic factors, adjusting for clinical and morphological characteristics (T stage, N stage, grade G, growth form, age and gender).

Results. The lowest 1-year mortality was recorded in Group 2 (25.0 %) and Group 1 (36.4 %), while in non-surgical groups, it reached 62.5–70.6 %. Group 2 demonstrated the highest 3-year survival rate (65.0 %), significantly exceeding the results of

Keywords:

hypopharyngeal neoplasms, real-world data, surgical treatment, chemoradiotherapy, prognostic factors, survival rate.

Pathologia.
2026;23(1):49–55

Group 3 (29.1 %) and Group 4 (23.5 %). Recurrence rates were highest in Group 2 (60.0 %). According to multivariate Cox regression analysis, treatment with the NACT + surgery algorithm (Group 2) was associated with improved overall survival compared to the conservative standard (HR = 0.38, $p = 0.023$), indicating its possible role as a favorable prognostic factor.

Conclusions. Retrospective real-world data analysis demonstrated that treatment algorithms involving a surgical component are associated with higher 3-year overall survival rates (36.4–65.0 %) compared to non-surgical methods (23.5–29.1 %). The strategy of NACT followed by surgery showed the highest survival (65.0 %). The higher recorded recurrence rate in surgical groups (60.0 %) may be related to prolonged patient survival and broader opportunities for effective salvage therapy. However, these findings are associative and require confirmation in prospective studies.

Рак гортаноглотки є однією з найагресивніших онкопатологій голови та шиї, що характеризується пізньою діагностикою та несприятливим прогнозом [1,2]. Більшість пацієнтів (70–85 %) на час встановлення діагнозу мають III–IVa стадії захворювання [2,3].

Стандартні підходи до лікування пацієнтів з онкопатологією гортаноглотки в цих стадіях передбачають радикальне хірургічне лікування, хіміотерапевтичне лікування, променеву терапію чи комбінацію цих методів [1,4].

Вибір оптимальної тактики лікування, особливо для пацієнтів похилого віку, які мають супутні патології, залишається предметом дискусій, навіть під час обговорення на засіданні мультидисциплінарної комісії. Оскільки досі немає чітких рекомендацій, у клінічній практиці виникає низка труднощів, і це ще раз підтверджує важливість і необхідність індивідуалізації лікування [5,6].

В умовах обмеженості результатів рандомізованих досліджень із залученням найскладніших когорт пацієнтів, аналіз реальної клінічної практики (real-world data) стає вкрай важливим для об'єктивного оцінювання ефективності чинних лікувальних алгоритмів.

Мета роботи

Здійснити ретроспективний аналіз реальної клінічної практики й оцінити результати лікування у пацієнтів із місцево-поширеною плоскоклітинною карциномою гортаноглотки III та IVa стадій.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз архівних даних 120 пацієнтів із гістологічно підтвердженою плоскоклітинною карциномою гортаноглотки III–IVa стадій, які перебували на спеціальному лікуванні у період з 2013 до 2024 року у КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр ІФ ОР» (Україна). Дизайн дослідження схвалено локальною комісією з біоетики (протокол від 06.11.2024 року № 147/24).

Поділ пацієнтів на групи лікування зумовлений рішеннями мультидисциплінарного онкологічного консилиуму. Критерії вибору консервативної тактики (3 та 4 групи) – первинна нерезектабельність пухлини, тяжкий соматичний стан пацієнта, категорична відмова хворого від хірургічного втручання, що асоційоване з інвалідизацією. В інших випадках перевагу віддавали алгоритмам із хірургічним компонентом. Радикальність хірургічного втручання оцінювали за результатами макро- та мікроскопічного дослідження операційного матеріалу з урахуванням стану країв резекції (негативний статус).

Для аналізу результатів пацієнтів ретроспективно поділили на чотири групи залежно від застосованої тактики лікування: група 1 ($n = 11$) – хірургічне втручання з наступною ад'ювантною терапією; група 2 ($n = 20$) – неоад'ювантна хіміотерапія з наступним хірургічним етапом; група 3 ($n = 72$) – послідовна хіміопроменева терапія (індукційна хіміотерапія з наступним променевим етапом); група 4 ($n = 17$) – одночасна хіміопроменева терапія (променева терапія з паралельним хіміотерапевтичним потенціюванням).

Хірургічний етап у відповідних групах передбачав виконання радикальних втручань (зокрема, ларингофарингоектомії) з обов'язковою шийною лімфодисекцією за показаннями. Варіабельність консервативного лікування була зумовлена тривалим ретроспективним періодом (2013–2024 рр.) та індивідуальними соматичними характеристиками пацієнтів.

Хіміотерапевтичне лікування переважно передбачало введення препаратів платини. Як індукційну (неоад'ювантну) хіміотерапію у групах 2 та 3 найчастіше застосовували схеми TPF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) або PF (цисплатин, 5-фторурацил). У межах одночасної хіміопроменевої терапії (група 4) та як радіосенсибілізатор використовували переважно монорежим цисплатину (100 мг/м² кожні 3 тижні або 40 мг/м² щотижня).

Променеву терапію пацієнти отримали у стандартному режимі фракціонування (по 2 Гр на фракцію, 5 разів на тиждень) до досягнення сумарної осередкової дози 60–64 Гр на зону первинної пухлини та 38–40 Гр на зону уражених лімфовузлів. Опромінення здійснили переважно методом дистанційної гамма-терапії (на апаратах із джерелом випромінювання Co-60).

Стандартизоване подальше спостереження (follow-up) за пацієнтами передбачало регулярні клінічні огляди та застосування візуалізаційних методів дослідження (КТ, МРТ) кожні 3–6 місяців протягом перших двох років, надалі здійснювали щорічний контроль.

Вихідні клінічні характеристики пацієнтів із 1, 2, 3 та 4 груп наведено в *таблиці 1*. Аналіз цих даних показав, що немає статистично значущих відмінностей між групами за основними клініко-морфологічними критеріями: віком, статтю, стадією T та N, формою росту та ступенем диференціювання G ($p > 0,05$). Разом із тим, слід враховувати, що відсутність статистичних відмінностей у ретроспективній вибірці не усуває потенційної упередженості вибору (selection bias), оскільки первинний розподіл пацієнтів ґрунтувався на клінічних рішеннях онкологічного консилиуму.

Дослідження мало ретроспективний, одноцентровий, описово-аналітичний характер. Основні критерії оцінювання результатів – показники однорічної смертності та загальної виживаності (через 3 і 5 років).

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів та алгоритм лікування

Показник, одиниці вимірювання	1 група	2 група	3 група	4 група	p-value
Середній вік, роки	66,0	62,1	61,2	63,8	0,509
Стать					
Чоловіча, n (%)	11 (100 %)	20 (100 %)	67 (93 %)	17 (100 %)	0,324
Жіноча, n (%)	–	–	5 (7 %)	–	
Стадія T, n (%)					
T3	10 (90,9 %)	19 (95,0 %)	68 (94,4 %)	16 (94,1 %)	0,969
T4a	1 (9,1 %)	1 (5 %)	4 (5,6 %)	1 (5,9 %)	
Стадія N, n (%)					
N0	2 (18,2 %)	3 (15,0 %)	5 (7,0 %)	3 (17,6 %)	0,504
N1	7 (63,6 %)	12 (60,0 %)	31 (43,0 %)	9 (53,0 %)	
N2	2 (18,2 %)	5 (25,0 %)	36 (50,0 %)	5 (29,4 %)	
Форма росту, n (%)					
Екзофітна	7 (63,6 %)	12 (60,0 %)	40 (55,5 %)	10 (58,8 %)	0,694
Ендофітна	4 (36,4 %)	4 (20,0 %)	20 (27,8 %)	3 (17,7 %)	
Змішана (екзо-ендофітна)	–	4 (20,0 %)	12 (16,7 %)	4 (23,5 %)	
Ступінь диференціювання, n (%)					
G1	2 (18,2 %)	1 (5,0 %)	7 (9,7 %)	3 (17,6 %)	0,879
G2	6 (54,5 %)	10 (50,0 %)	35 (48,6 %)	9 (53,0 %)	
G2–3	–	3 (15,0 %)	8 (11,1 %)	2 (11,8 %)	
G3	3 (27,3 %)	6 (30,0 %)	22 (30,6 %)	3 (17,6 %)	

Таблиця 2. Порівняння результатів лікування

Показник, одиниці вимірювання	1 група	2 група	3 група	4 група	p-value
Смертність до одного року, n (%)	4 (36,4 %)	5 (25,0 %)	45 (62,5 %)	12 (70,6 %)	0,007
Вживаність до трьох років, n (%)	4 (36,4 %)	13 (65,0 %)	21 (29,1 %)	4 (23,5 %)	0,019
П'ятирічна загальна виживаність, n (%)	3 (27,3 %)	2 (10,0 %)	6 (8,5 %)	1 (6,0 %)	0,244
Частота рецидивів, n (%)	3 (27,3 %)	12 (60,0 %)	14 (19,4 %)	4 (23,5 %)	0,004

Статистичну значущість відмінностей (p-value) обчислили за допомогою критерію χ^2 Пірсона.

Статистичне опрацювання даних здійснили з використанням вільного програмного забезпечення Jamovi (версія 2.6.44, модуль ClinicoPath). Збалансованість груп за вихідними клініко-морфологічними характеристиками оцінювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат.

Вживаність аналізували за методом Каплана–Мейєра з порівнянням кривих за допомогою логарифмічного рангового критерію (Log-rank test). Для відокремлення ефекту лікування від інших прогностичних факторів застосовано багатофакторний аналіз (регресію Кокса) з обчисленням відношення ризиків (HR) і 95 % довірчих інтервалів (CI). У модель включено метод лікування, стадію T, стадію N, ступінь диференціювання G, вік і стать. Критичний рівень статистичної значущості – $p < 0,05$.

Результати

У дослідження включено 120 пацієнтів, поділених на 4 групи. Середній вік хворих у першій групі найбільший (66,0 року), а в третій – найнижчий (61,2 року); у другій та четвертій групах цей показник становив 62,1 та 63,8 року відповідно. У всіх групах дослідження переважали чоловіки; у третій групі – 5 (7 %) жінки.

Аналіз поширеності пухлинного процесу показав, що у всіх чотирьох групах абсолютно домінували пацієнти зі стадією T3 (від 90,9 % до 95,0 %). Щодо регіонарного метастазування, у групах 1, 2 та 4 найчастіше діагностували стадію N1 (53,0–63,6 %), а в третій групі половина пацієнтів (50,0 %) мала метастази N2. Проте загалом групи статистично зіставні за критеріями T та N ($p = 0,969$ та $p = 0,504$ відповідно). Результати лікування наведено в таблиці 2.

Для стратифікованого аналізу додатково оцінено вплив поширеності процесу. У пацієнтів зі стадією T4a та наявністю регіонарних метастазів (N+) очікувано визначено клінічну тенденцію до гірших показників загальної виживаності порівняно з пацієнтами зі стадією T3 та N0. Проте у багатофакторній моделі Кокса, що нівелює вплив супутніх змінних, ці фактори не досягли рівня статистичної значущості як самостійні предиктори смертності в межах цієї когорти ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів хірургічних груп (1 та 2) у ранньому післяопераційному періоді встановлено прийнятний рівень ускладнень (переважно лімфорея та транзиторні порушення ковтання), що скориговані консервативно, або, у разі планових фарингостом, виконано подальше пластичне закриття дефекту, що не призвели до післяопераційної летальності.

Показники загальної виживаності наведені як криві Каплана–Мейєра (рис. 1).

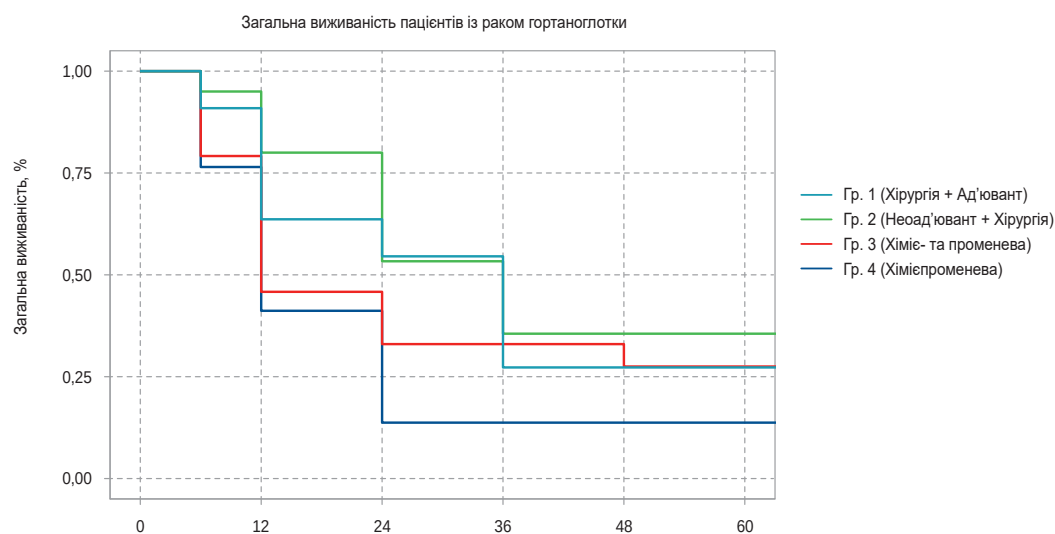
У результаті аналізу однорічної виживаності встановлено, що найнижча смертність до 1 року зафіксована у другій (25,0 %) і першій (36,4 %) групах. Нехірургічні алгоритми (групи 3 і 4) асоціювалися зі значно вищою смертністю – 62,5 % та 70,6 % відповідно. Найбільш значущою є різниця за трирічною виживаністю: у групі 2 зафіксовано 65,0 % летальних випадків, що суттєво перевищує показники інших груп дослідження (від 23,5 % до 36,4 %).

Згідно з результатами побудованої моделі, що наведені у таблиці 3 (де як референс обрано групу стандарту консервативного лікування – групу 4), єдиним фактором, що асоціювався зі статистично значущим покращенням загальної виживаності, виявилось застосування алгоритму неoad'ювантної хіміотерапії з наступним хірургічним втручанням (група 2). Цей

Таблиця 3. Результати багатогофакторного аналізу виживаності (модель пропорційних ризиків Кокса)

Прогностичний фактор	Відношення ризиків (HR)	95 % Довірчий інтервал (CI)	p-value
Вік	1,00	0,97–1,03	0,852
Стать (жінки vs чоловіки)	0,92	0,25–3,33	0,901
Стадія T (T4a vs T3)	0,98	0,32–3,03	0,975
Стадія N (N1-2 vs N0)	1,55	0,69–3,47	0,290
Ступінь диференціювання (G)	1,22	0,51–2,89	0,657
Форма росту	1,29	0,76–2,18	0,348
Тактика лікування			
Група 1 (хірургія + ад'ювантна хіміотерапія)	0,54	0,21–1,39	0,202
Група 2 (неoad'ювантна хіміотерапія + хірургія)	0,38	0,17–0,87	0,023
Група 3 (хіміе- та променева терапія)	0,66	0,35–1,24	0,199
Група 4 (променева + хіміотерапія)	1,00	– (референс)	–

1

**Рис. 1.** Загальна виживаність пацієнтів залежно від алгоритму лікування.

алгоритм пов'язаний зі зниженням ризику смерті пацієнтів (HR = 0,38; 95 % CI: 0,17 – 0,87; $p = 0,023$) порівняно з одночасною хіміопроменевою терапією. Інші фактори, включаючи вік, стать ($p = 0,901$), стадію поширення пухлини T ($p = 0,975$) та N ($p = 0,290$), а також морфологічні характеристики, не мали самостійного статистично значущого впливу на ризик смерті в межах досліджуваної моделі.

У третій групі зафіксовано найнижчу частоту рецидивів (19,4 %), проте на фоні високої однорічної смертності (>60 %) це, ймовірно, пов'язано з домінуванням первинної прогресії захворювання. Детальний статистичний аналіз локалізації рецидивів безпосередньо між групами ускладнений малим розміром хірургічних підгруп, проте загальна характеристика всієї когорти вказує на абсолютне переважання місцевих і регіонарних рецидивів над віддаленими метастазами. Характеристики рецидивів наведено в *таблиці 4*.

Обговорення

Вибір оптимальної тактики лікування пацієнтів із місцево-поширеним раком гортаноглотки залишається одним із найскладніших питань в онкології голови

та шиї. Згідно з міжнародними стандартами (NCCN, ESMO) [1], основними стратегіями радикального лікування є хірургічне втручання з ад'ювантною терапією або хіміопроменеве лікування, спрямоване на збереження органа [4]. Дані, зафіксовані у межах цього дослідження, підтверджують важливість індивідуалізованого підходу до кожного пацієнта під час складання плану терапії, що узгоджується з сучасними клінічними моделями прогнозування виживаності [6].

У результаті аналізу чотирьох різних алгоритмів встановлено, що застосування хірургічних підходів (групи 1 і 2) асоціюється з кращими показниками одно- та трирічної виживаності порівняно з нехірургічними (групи 3 і 4). Отримані результати можуть свідчити про доцільність інтеграції хірургічного етапу (максимально можливої циторедукції) для досягнення кращого локорегіонарного контролю порівняно з тільки консервативним лікуванням [7,8,9].

У результаті порівняння двох хірургічних алгоритмів найкращу трирічну виживаність зафіксовано у групі 2 (неoad'ювантна хіміотерапія з наступною хірургією) – 65,0 % випадків; це майже вдвічі перевищує показник групи 1 (хірургія з ад'ювантною терапією) – 36,4 %. У групі 2, де зафіксовано найкращу виживаність,

встановлено найвищу частоту рецидивів – 60,0 %. У групі 3 (хіміотерапія з наступною променевою терапією) частота рецидивів найнижча (19,4 %), але й значно гірша виживаність пацієнтів. Припускаємо, що це може бути пов'язано з більшою тривалістю життя пацієнтів у цих групах (вони доживають до клінічного прояву рецидиву) та наявністю ширших можливостей для наступної сальважної терапії. Втім, ця гіпотеза має асоціативний характер і потребує підтвердження у проспективних дослідженнях. У нехірургічних групах виникнення рецидиву часто критично обмежує вибір тактики лікування.

Алгоритм, який є стандартом органозберігального лікування (група 4 – хіміопроменева терапія) [4], за результатами цього дослідження, асоційований із найгіршими результатами: трирічна виживаність – 23,5 %, однорічна смертність – 70,6 %. Оскільки групи статистично зіставні за розміром первинної пухлини (переважно стадія T3), низькі показники виживаності в групах 3 і 4 асоційовані з тим, що пацієнтам не здійснено хірургічне втручання, а також із можливим впливом тяжкого соматичного стану хворих, яким первинно призначали консервативну терапію.

Зафіксовані показники загальної виживаності у групах консервативного лікування дещо нижчі за дані фахової літератури [3,10,11]. Імовірно, це пов'язано з великою часткою пацієнтів із масивним ураженням регіонарних лімфовузлів N2 (50,0 % у групі 3) та значним навантаженням внаслідок супутньої патології в умовах реальної клінічної практики.

За результатами порівняльного аналізу, встановлені результати п'ятирічної виживаності у групі комбінованого лікування (27,3 %) виявилися нижчими за дані, які зафіксовані у дослідженнях Y. Horichi et al. [3] та A. Chotipanich [10]. Так само виживаність у групі променевої терапії (10,0 %) значно нижча за показники, зареєстровані під час дослідження, яке здійснили H. Yamazaki et al. [11]. Розбіжності даних пов'язуємо з переважанням у вибірці пацієнтів із критично поширеним процесом T4 (62,5 %) та тяжкою супутньою патологією. Разом з тим, у метааналізі, який здійснили T. Y. Tsai et al. [7], підтверджено загальну тенденцію: реалізація хірургічного етапу покращує виживаність при поширених процесах. Це корелює із висновками, що одержані за результатами дослідження W. X. Li et al. [12]. Підтверджено важливість повного хірургічного видалення пухлини, аж до ларингофарингозофагектомії [13].

Актуальним є дослідження щодо застосування індукційної хіміотерапії з наступною хіміопроменевою терапією при місцево-поширеному раку гортаноглотки [14]. Клінічна інтерпретація отриманих даних вказує на те, що хірургічний компонент залишається важливою лікувальною опцією для пацієнтів із високим ризиком первинної прогресії (особливо при стадії T4a і N2). Хоча хіміопроменева терапія є стандартом органозберігального лікування, у реальній клінічній практиці вона часто асоційована з низькою виживаністю при критичному об'ємі пухлини. На нашу думку, вибір тільки консервативного лікування має бути максимально зваженим у пацієнтів із задовільним соматичним статусом, у яких радикальна операція може

Таблиця 4. Характеристика рецидивів

Локалізація рецидиву	Абсолютна кількість (%) пацієнтів
Лімфовузли шийні, глибокі	13 (39,4 %)
Місцево	12 (36,4 %)
Місцево + лімфовузли шийні	3 (9,1 %)
Головний мозок	2 (6,1 %)
Легені, плевра	1 (3,0 %)
Слизова трахеостоми	1 (3,0 %)
М'які тканини спини	1 (3,0 %)
Термін виникнення рецидиву	
До 1 місяця	5 (15,2 %)
До 3 місяців	4 (12,1 %)
До 1 року	16 (48,5 %)
До 3 років	4 (12,1 %)
До 5 років	1 (3,0 %)
На фоні лікування (дистанційна гамма-терапія)	3 (9,1 %)

Критерій достовірності (p-value) для цих даних не визначали, оскільки їх наведено сумарно для всієї когорти (описова статистика) у зв'язку з недостатньою кількістю подій для коректного порівняння за підгрупами.

сприяти надійнішому локорегіонарному контролю. Це підтверджено значущими відмінностями за трирічною виживаністю з переважанням у групі застосування хірургічних алгоритмів, що зафіксовані під час цього дослідження.

Обмеження дослідження

Дослідження має ретроспективний характер та ґрунтується на аналізі реальної клінічної практики одного центру. Відповідно, воно не позбавлене систематичної помилки вибору (selection bias) та впливу неврахованих супутніх факторів (confounding factors), оскільки первинний розподіл пацієнтів відбувся за клінічними критеріями (соматичний статус, резектабельність пухлини). Суттєвим методологічним обмеженням, що зменшує можливості повноцінного патоморфологічного аналізу, є малий розмір хірургічних підгруп і відсутність у частині архівних записів даних про такі ключові прогностичні фактори, як перинеуральна (PNI) та лімфоваскулярна (LVI) інвазія, екстранодальне поширення (ENE) та статус країв резекції (R0/R1). Мала кількість жінок у вибірці (4,2 %) також обмежує статистичну потужність отриманих результатів щодо відмінностей за статтю. Зважаючи на ці обмеження, результати багатофакторного аналізу слід трактувати як такі, що мають асоціативний і гіпотезоутворювальний характер, а не як доказ прямого причинно-наслідкового зв'язку.

Висновки

1. Ретроспективний аналіз реальної клінічної практики показав, що алгоритми лікування, які включають хірургічний компонент, асоціюються з вищими показниками трирічної загальної виживаності (36,4–65,0 %) порівняно з консервативними методами (23,5–29,1 %) у пацієнтів із місцево-поширеним раком гортаноглотки.

2. Застосування неоад'ювантної хіміотерапії з наступним радикальним хірургічним втручанням асоціюється зі статистично достовірною перевагою:

за даними багатофакторного аналізу Кокса, цей алгоритм пов'язаний зі зниженням ризику смерті пацієнтів ($HR = 0,38$; $p = 0,023$) порівняно зі стандартними консервативними підходами. Проте ці дані мають асоціативний характер і дають змогу сформулювати лише гіпотезу.

3. Критично висока однорічна смертність у групах консервативного лікування (62,5–70,6 %) при статистично зіставних розмірах первинної пухлини (переважно Т3 у всіх групах) вказує на складність досягнення локорегіонарного контролю без радикального видалення пухлинної маси, особливо коли є метастази N2.

4. Стадія поширення пухлини (Т, N), морфологічні характеристики (G, форма росту), а також вік і стать не мали самостійного незалежного впливу на ризик смерті в багатофакторній моделі ($p > 0,05$). Це може свідчити про важливе прогностичне значення саме правильно обраної лікувальної тактики для покращення виживаності.

5. Вища частота зареєстрованих рецидивів у хірургічних групах (60,0 %) може бути пов'язана з довгою виживаністю пацієнтів, які доживають до клінічного прояву рецидиву, на фоні ширших можливостей для успішної сальважної (salvage) терапії. Однак це припущення потребує продовження вивчення та підтвердження.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямом подальших досліджень є розширення вибірки шляхом багатоцентрової співпраці та інтеграція інших патоморфологічних маркерів (статусу PNI та LVI) у прогностичні моделі виживаності. Практичне застосування отриманих даних сприятиме оптимізації відбору пацієнтів для хірургічного або консервативного лікування в реальній клінічній практиці, зважаючи на індивідуальний соматичний статус хворого та об'єм пухлинної маси.

Подяки

Автори висловлюють щиро подяку адміністрації та медичному персоналу КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» за сприяння в отриманні доступу до архівних даних і допомогу в організації клінічного етапу дослідження.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.01.2026

Після доопрацювання / Revised: 24.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 09.04.2026

Відомості про авторів:

Михайлюк П. І., аспірант каф. онкології, Івано-Франківський національний медичний університет; лікар онколог-хірург КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр ІФ ОР», Україна. ORCID ID: 0009-0006-4150-8339

Бойко В. В., лікар онколог-хірург, зав. відділення пухлин голови та ший, КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр ІФ ОР», Україна.

ORCID ID: 0009-0006-8673-7899

Лозинський А. Я., лікар онколог-хірург відділення пухлин голови та ший, КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр ІФ ОР», Україна.

ORCID ID: 0009-0002-9572-3668

Цибран С. С., лікар онколог-хірург відділення пухлин голови та ший, КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр ІФ ОР», Україна.

ORCID ID: 0009-0001-6189-5325

Олексюк Г. А., канд. мед. наук, асистент каф. онкології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1492-5349

Костишин І. Д., канд. мед. наук, доцент каф. онкології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2893-5153

Крижанівська А. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374

Information about the authors:

Mykhailiuk P. I., MD, Postgraduate Student at the Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University; Oncologist-Surgeon, Municipal Non-Profit Enterprise "Precarpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council", Ukraine. Boyko V. V., MD, Oncologist-Surgeon, Head of the Department of Head and Neck Tumors, Municipal Non-Profit Enterprise "Precarpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council", Ukraine.

Lozynskyi A. Ya., MD, Oncologist-Surgeon, Department of Head and Neck Tumors, Municipal Non-Profit Enterprise "Precarpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council", Ukraine.

Tsybran S. S., MD, Oncologist-Surgeon, Department of Head and Neck Tumors, Municipal Non-Profit Enterprise "Precarpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council", Ukraine. Oleksiuk H. A., MD, PhD, Assistant at the Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Kostyshyn I. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Kryzhanivska A. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.



Петро Михайлюк (Petro Mykhailiuk)
dr.mykhailiuk@gmail.com

References

- Colevas AD, Cmelak AJ, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Birkeland AC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2025. J Natl Compr Canc Netw. 2025;23(2):2-11. doi: 10.6004/jnccn.2025.0007
- Zheng L, Fang S, Ye L, Cai W, Xiang W, Qi Y, et al. Optimal treatment strategy and prognostic analysis for hypopharyngeal squamous-cell carcinoma patients with T3-T4 or node-positive: A population-based study. Eur J Surg Oncol. 2023;49(7):1162-70. doi: 10.1016/j.ejso.2023.03.215
- Horichi Y, Shinomiya H, Kitayama M, Kawakita D, Kodaira T, Nakamizo M, et al. Survival Outcomes of the Patients With Advanced Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma Treated With Chemoradiotherapy and Total Pharyngolaryngectomy Based on Reports of Head and Neck Cancer Registry of Japan. Head Neck. 2025;47(9):2412-24. doi: 10.1002/hed.28162
- Ferrari M, Mularoni F, Smussi D, Gaudioso P, Bonomo P, Friberg J, et al. International consensus on laryngeal preservation strategies in laryngeal and hypopharyngeal cancer. Lancet Oncol. 2025;26(5):e264-81. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00020-8
- Kasuga Y, Katano A, Sawayanagi S, Minamitani M, Saito Y, Yamamura K, et al. Predictive Value of the Glasgow Prognostic Score for Prognosis in Patients with Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma Treated with Curative Radiotherapy. J Clin Med. 2025;14(14):5050. doi: 10.3390/jcm14145050
- Abou-Foul AK, Dretzke J, Albon E, Kristunas C, Moore DJ, Karwath A, et al. Clinical predictive models for recurrence and survival in treated laryngeal and hypopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2024;14:1478385. doi: 10.3389/fonc.2024.1478385
- Tsai TY, Yap WK, Wang TH, Lu YA, See A, Hu YF, et al. Upfront Surgery Versus Upfront Concurrent Chemoradiotherapy as Primary Modality in Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A System-

- atic Review and Meta-Analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;53:19160216241293633. doi: [10.1177/19160216241293633](https://doi.org/10.1177/19160216241293633)
8. Cai F, Cheng C, Xu H, Zhang X, Wang G, Song S, et al. Comparative efficacy of surgery combined with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in the treatment of locally advanced hypopharyngeal cancer. *J Radiat Res Appl Sci.* 2025;18(3):101737. doi: [10.1016/j.jrras.2025.101737](https://doi.org/10.1016/j.jrras.2025.101737)
 9. Lin TY, Lee TL, Hsu YB, Tai SK, Wang LW, Yang MH, et al. Survival analyses of different treatment modalities and clinical stage for hypopharyngeal carcinoma. *Front Oncol.* 2023;13:1109417. doi: [10.3389/fonc.2023.1109417](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1109417)
 10. Chotipanich A. Survival outcome of patients undergoing salvage surgery for hypopharyngeal cancer after failure of primary curative treatment: a retrospective study. *Egypt J Otolaryngol.* 2023;39(1):119. doi: [10.1186/s43163-023-00479-z](https://doi.org/10.1186/s43163-023-00479-z)
 11. Yamazaki H, Suzuki G, Norihiro A, Kimoto T, Masui K, Kawabata K, et al. Radiotherapy for Hypopharyngeal Carcinoma: Analysis of Multi-institutional Data From Over 170 Patients. *Cureus.* 2025;17(11):e96995. doi: [10.7759/cureus.96995](https://doi.org/10.7759/cureus.96995)
 12. Li WX, Dong YB, Lu C, Bradley PJ, Liu LF. Survival and swallowing function outcome impact factors analysis of surgery-oriented comprehensive treatment for hypopharyngeal cancer in a series of 122 patients. *Ear Nose Throat J.* 2022;101(8):532-41. doi: [10.1177/01455613211058108](https://doi.org/10.1177/01455613211058108)
 13. Devaraja K, Pujary K, Ramaswamy B, Nayak DR, Shenoy KR, Rao P. Role of Total Laryngopharyngoesophagectomy with Gastric Pull Up in the Management of Locally Advanced Hypopharyngeal Cancers. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(2):127-35. doi: [10.1007/s12070-020-01806-z](https://doi.org/10.1007/s12070-020-01806-z)
 14. Lim SH, Sun JM, Hong J, Oh D, Ahn YC, Chung MK, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus CCRT for locally advanced hypopharynx and base of tongue cancer. *Korean J Intern Med.* 2021;36(Suppl 1):S217-24. doi: [10.3904/kjim.2019.161](https://doi.org/10.3904/kjim.2019.161)

Геном людини та кишковий мікробіом: молекулярні механізми взаємодії в контексті концепції холобіонту

О. О. Кремзер^{1B A-F}, О. В. Крайдашенко^{1B A,E,F}, О. О. Крайдашенко^{1B C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
мікробіом,
геноміка,
холобіонт, імунітет,
метаболізм,
поліморфізм генів,
GWAS.

Патологія. 2026.
T. 23, № 1(66).
C. 56-61

Протягом останнього десятиліття наукове розуміння людського організму трансформувалося від антропоцентричної моделі до концепції холобіонту – інтегрованої екологічної одиниці, що складається з хазяїна та його мікробіому. Взаємодія між геномом людини та мікробіотою є ключовим фактором, що визначає фізіологію, метаболізм і схильність до захворювань, проте механізми цього генетичного контролю потребують систематизації.

Мета роботи – проаналізувати сучасні дані про вплив генома хазяїна на формування та контроль складу і функції кишкової мікробіоти, визначити ключові генетичні локуси та молекулярні механізми взаємодії в системі «геном – мікробіом».

Матеріали і методи. Здійснили огляд наукової літератури, що індексується в наукометричних базах даних PubMed, Scopus і Web of Science. Проаналізовано результати повногеномних асоціативних (GWAS), близнюкових і молекулярно-генетичних досліджень, що опубліковані переважно протягом останніх 5 років.

Результати. Встановлено, що генетика хазяїна є значущим фактором формування мікробного профілю, коефіцієнт успадкованості для окремих таксонів становить від 5 % до 45 %. Визначено два основних механізми генетичного контролю: імунне скульптування (гени *NOD2*, *IL23R*) та метаболічне садівництво (гени *LCT*, *FUT2*, *APOA5*). Синергія дефектів у цих системах суттєво підвищує ризик розвитку хронічних запальних і метаболічних захворювань. Описано концепцію хологенома, у межах якої сукупний геном хазяїна та мікробіому визначають як одиницю еволюції.

Висновки. Геном хазяїна активно формує мікробну екосистему через імунологічні та метаболічні механізми. Розуміння цих взаємозв'язків відкриває шляхи до персоналізованої медицини, що ґрунтується на хологеномному підході, зокрема для розроблення індивідуалізованих стратегій корекції мікробіому.

Keywords:
microbiome,
genomics,
holobiont, immunity,
metabolism, gene
polymorphism,
GWAS.

Pathologia.
2026;23(1):56-61

The human genome and the gut microbiome: molecular mechanisms of interaction in the context of the holobiont concept

O. O. Kremzer, O. V. Kraidashenko, O. O. Kraidashenko

Over the last decade, scientific understanding of the human body has shifted from an anthropocentric model to the concept of the holobiont – an integrated ecological unit consisting of the host and its microbiome. The interaction between the human genome and microbiota is a key determinant of physiology, metabolism, and disease susceptibility, yet the mechanisms of this genetic control remain insufficiently systematized.

Aim. To analyze current data on the influence of the host genome on the formation and control of gut microbiota composition and function, and to identify key genetic loci and molecular mechanisms of interaction within the “genome – microbiome” system.

Materials and methods. A review of scientific literature was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Results from genome-wide association studies (GWAS), twin studies, and molecular genetic research were analyzed.

Results. Host genetics represents a significant factor in shaping the microbial profile, with heritability estimates for specific taxa ranging 5–45 %. Two main mechanisms of genetic control are identified: immune sculpting (genes *NOD2*, *IL23R*) and metabolic gardening (genes *LCT*, *FUT2*, *APOA5*). Synergistic effects of defects in these systems significantly increase the risk of chronic inflammatory and metabolic diseases. The hologenome concept, which views the combined genome of the host and microbiome as a single unit of evolution, is described.

Conclusions. The host genome actively shapes the microbial ecosystem through immunological and metabolic mechanisms. Understanding these interactions paves the way for personalized medicine based on a hologenomic approach, particularly for developing individualized microbiome correction strategies.

Протягом останнього десятиліття наукове розуміння людського організму зазнало фундаментальної трансформації. Воно змінилося від суто антропоцентричної моделі до усвідомлення людини як складного надорганізму, або холобіонту.

Холобіонт визначають як інтегровану екологічну одиницю, що складається з хазяїна та трильйонів асоційованих із ним мікроорганізмів [1]. Ця концепція бере початок у ранніх теоріях симбіогенезу, що сформовані у XX столітті, проте лише нещодавно вона отримала численні підтвердження завдяки стрімкому розвитку геномних технологій [2].

Мікробіом, тобто сукупність геномів мікробних спільнот, тепер визначають не як «забутий орган», а як ключовий компонент фізіології, метаболізму й імунітету людини [3]. Кишкова мікробіота – найчисленніша та метаболічно найактивніша частина мікробіому людини, що нараховує понад 100 трильйонів мікробних клітин (приблизно дорівнює кількості клітин людського тіла) [4]. Колективний геном мікробіоти містить у 100–150 разів більше генів, ніж геном людини – майже 2–3 млн генів проти ~23 000 людських [5]. Такий генетичний і метаболічний потенціал розширює фізіологічні можливості холобіонту порівняно з самим хазяїном, зокрема йдеться про розщеплення складних полісахаридів, синтез незамінних вітамінів (наприклад, K і B12) та детоксикація ксенобіотиків [3].

Парадигмальний зсув у біології та медицині полягає у визнанні того, що фенотип індивіда є результатом не лише експресії генома хазяїна, але й складної взаємодії між геномом хазяїна та мікробіомом. На цьому ґрунтується концепція так званого хологенома – сукупного генома холобіонту, що визначають як одиницю еволюції [1]. У межах цього підходу припускають, що селекція діє на холобіонт загалом, а пристосованість хазяїна нерозривно пов'язана з функціонуванням його мікробних партнерів.

Отже, традиційні повногеномні асоціативні дослідження (GWAS), що сфокусовані лише на геномі людини, можуть втрачати критично важливу змінну – метагеном, що обмежує їхню прогностичну силу для складних, багатофакторних захворювань.

Мета роботи

Проаналізувати сучасні дані про вплив генома хазяїна на формування та контроль складу і функції кишкової мікробіоти, визначити ключові генетичні локуси та молекулярні механізми взаємодії в системі «геном – мікробіом».

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети здійснили системний огляд та аналіз наукової літератури. Пошук джерел виконали у міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Scopus і Web of Science.

До аналізу включали публікації, що висвітлюють результати:

- повногеномних асоціативних досліджень (GWAS), спрямованих на виявлення кореляцій між генотипом людини і складом мікробіому;

- досліджень близнюків (монозиготних і дизиготних) для оцінювання коефіцієнтів успадкованості мікробних таксонів;

- сучасних молекулярно-генетичних досліджень, що розкривають механізми взаємодії рецепторів розпізнавання патернів (PRR) і метаболічних шляхів із мікробіотою.

Основний фокус – на джерелах, що опубліковані протягом останніх 5 років, оскільки саме вони дають змогу показати актуальний стан проблеми та концепцію холобіонту.

Результати

Молекулярні механізми взаємодії хазяїн – мікробіом. Постійний діалог між хазяїном та його мікробіотою опосередковується складною мережею молекулярних механізмів. У центрі цієї мережі – вроджена імунна система [6]. Вона функціонує не просто як лінія оборони проти патогенів, а як складна регуляторна система, що підтримує гомеостаз і толерантність до коменсальних мікроорганізмів. Ключову роль у цьому процесі відіграють PRR. Вони експресуються на поверхні та всередині клітин хазяїна, зокрема кишкових епітеліальних клітин та імунних клітин власної пластинки слизової оболонки [7].

PRR розпізнають консервативні молекулярні структури, характерні для мікроорганізмів, – так звані мікроб-асоційовані молекулярні патерни (MAMPs). До них належать ліпополісахарид (LPS) грам-негативних бактерій, пептидоглікан (PGN) грам-позитивних бактерій, бактеріальна ДНК і РНК [7].

Основні родини PRR, залучені до взаємодії з мікробіотою, включають:

- Toll-подібні рецептори (TLR) – трансмембранні білки, що розпізнають MAMPs у позаклітинному просторі або ендосомах; TLR4 розпізнає LPS, TLR2 – ліпопептиди, TLR5 – бактеріальний білок флагеллін;

- NOD-подібні рецептори (NLR) – цитозольні сенсори, що детектують MAMPs, які проникли всередину клітини; найбільш вивченими є NOD1 і NOD2, що розпізнають фрагменти пептидоглікану [7].

Активация PRR активує внутрішньоклітинні сигнальні каскади. Це відбувається через такі адаптерні білки, як MyD88 та TRIF, що призводить до активації ключових транскрипційних факторів. До них належать ядерний фактор каппа-В (NF-κB) та мітоген-активовані протеїнкінази (MAPK). Ці шляхи регулюють експресію широкого спектра генів, що кодуєть про- та проти-запальні цитокіни, хемокини й антимікробні пептиди (AMP). Прикладом останніх є дефензини, що секретуються клітинами Панета в криптах кишечника [7].

Критично важливим аспектом цієї системи є її здатність розрізняти коменсалів та патогенів і підтримувати стан імунологічної толерантності. Це досягається за допомогою кількох механізмів. По-перше, шляхом просторової сегрегації: у здоровому кишечнику експресія багатьох PRR (наприклад, TLR4) на кишкових епітеліальних клітин обмежена базолатеральною мембраною. Це запобігає їхньому постійному контакту з MAMPs у просвіті кишки [7]. По-друге, товстий шар слизу, що вкриває епітелій, та щільні міжклітинні

контакти формують фізичний бар'єр, що обмежує проникнення бактерій [8]. По-третє, сигналізація через PRR не є звичайним перемикачем «увімкнено / вимкнено», це складніший механізм, бо різні PRR можуть активувати протилежні за наслідками програми. Наприклад, активація NOD1 або інфламасоми NLRP3 може спричинити запалення, а активація NOD2 може покращувати чутливість до інсуліну та підтримувати гомеостаз [9]. Цей складний механізм калібрування дає змогу імунітету налаштовувати відповідь залежно від типу, локалізації та концентрації мікробних сигналів. Порушення будь-якого з цих контрольних механізмів, наприклад при підвищеній проникності кишкового бар'єра («leaky gut»), може спричинити неконтрольовану активацію імунної системи та хронічне запалення. Саме це призводить до розвитку запальних захворювань кишечника.

Крім імунологічного діалогу, взаємодія хазяїн – мікробіом значно залежить від метаболічного перекресного зв'язку. Хазяїн надає мікробам стабільне середовище та поживні речовини. Мікроби, своєю чергою, ферментують неперетравлювані харчові волокна. У результаті утворюються коротколанцюгові жирні кислоти: оцтова, пропіонова та масляна [10]. Ці метаболіти – не лише основне джерело енергії для колоноцитів, але й сигнальні молекули, що регулюють імунні відповіді та метаболізм хазяїна [10].

Успадковуваність мікробіомних ознак. Питання про те, якою мірою склад мікробіому визначається генетикою хазяїна («природа») порівняно з факторами довкілля («виховання»), є центральним у геноміці мікробіому. Класичний інструмент для розв'язання цієї дилеми – дослідження близнюків. Під час численних досліджень порівнювали мікробіомні профілі монозиготних (ідентичних) та дизиготних (неідентичних) близнюків, встановили, що монозиготні близнюки мають подібніший склад кишкової мікробіоти, ніж дизиготні [11]. Це спостереження є фундаментальним доказом наявності генетичного компонента у формуванні мікробної спільноти.

Кількісно цей вплив оцінюють за допомогою обчислення коефіцієнтів успадкованості (h^2). Вони показують, яка частка варіації певної ознаки (в цьому випадку – відносної кількості певного мікробного таксону) в популяції може бути пояснена генетичними відмінностями між індивідами. Оцінки успадкованості для різних мікробних таксонів значно варіюють, зазвичай у діапазоні від 5 % до 45 % [11]. Отже, хоча генетичний вплив і є значущим, але не домінує. Фактори довкілля, як-от дієта, спосіб життя, вік і спільне проживання, відіграють значно більшу роль у формуванні індивідуальних відмінностей мікробіому [12].

Однак серед тисяч мікробних таксонів окремі характеризуються стабільно високою успадкованістю, за результатами різних популяційних досліджень. Показовий приклад – родина *Christensenellaceae*, представники якої не лише є одними з найбільш успадковуваних компонентів кишкової мікробіоти, але й асоціюються з худорлявою статуєю та сприятливим метаболічним профілем [13]. Послідовна висока успадковуваність таких таксонів дає підстави припу-

стити існування ключових успадковуваних таксонів. За аналогією з екологічною концепцією ключових видів, ці мікроби, чия присутність значно детермінована генотипом хазяїна, можуть відігравати роль фундаменту. Вони створюють специфічні метаболічні й імунологічні ніші. Ті, своєю чергою, структурують колонізацію іншими, менш успадковуваними та більш залежними від середовища мікроорганізмами. Наприклад, *Christensenellaceae* часто співіснують з метаногенними археями, як-от *Methanobrevibacter smithii*. Вони утворюють кластери, пов'язані з ефективною ферментацією та метаногенезом [14]. Отже, генетично детермінована присутність *Christensenellaceae* може бути першим кроком у збиранні мережі ко-залежних мікробів. Це дає змогу невеликій кількості успадковуваних таксонів чинити каскадний ефект на загальну структуру мікробіому.

Зауважимо, що успадковуваність мікробіому не є статичною характеристикою. Це динамічна властивість, що залежить від контексту взаємодії генів і середовища. Згідно з результатами досліджень, коефіцієнти успадкованості можуть змінюватися залежно від віку, дієти та навіть сезону [13]. Наприклад, генетичний контроль над мікробіомом може бути більш вираженим за умов обмеженого раціону. У цьому разі генетичні варіанти хазяїна, що сприяють утриманню мікробів, ефективних у видобутку енергії, надають більшу селективну перевагу [13]. Це підтверджує, що доцільними є тривалі дослідження з детальним фенотипуванням факторів довкілля для точного розмежування генетичних і середовищних впливів [15]. Незважаючи на динамічність, індивідуальні мікробні профілі можуть бути стабільними протягом років і навіть десятиліть, формуючи унікальний «мікробний відбиток пальця» [16].

Вплив генетики людини на мікробіом кишечника.

Генетичний ландшафт хазяїна формує мікробну екосистему кишечника за допомогою двох основних механізмів, що взаємно доповнюють один одного. Перший можна визначити як імунне скульптування – гени імунної системи створюють специфічний селективний тиск. Вони сприяють росту одних мікробів і пригнічують інші завдяки імуногенним властивостям. Другий механізм – так зване метаболічне садівництво: гени, що контролюють метаболізм та структуру слизової оболонки, визначають доступність специфічних поживних субстратів («ґрунту»). У такий спосіб вони «виросшують» мікробні спільноти, здатні їх використовувати.

Гени імунної системи та мікробіом.

Ген *NOD2* (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) – найяскравіший приклад імунного скульптування. Поліморфізми в цьому гені є найсильнішим відомим генетичним фактором ризику розвитку хвороби Крона – одного з основних типів запальних захворювань кишечника [17]. *NOD2* функціонує як внутрішньоклітинний PRR, що розпізнає мураміддипептид – компонент пептидоглікану бактеріальних клітинних стінок [18]. У здоровому кишечнику активація *NOD2* у кишкових епітеліальних та імунних клітинах, зокрема в клітинах Панета, активує захисну відповідь. Вона включає продукцію АМП (наприклад, α -дефензину)

та активацію аутофагії для ефективного кліренсу внутрішньоклітинних бактерій [18].

Три основні мутації, асоційовані з хворобою Крона (*R702W*, *G908R*, *1007fs*), призводять до втрати функції білка *NOD2*. Це порушує розпізнавання мурамідипептиду, що має кілька патологічних наслідків:

- зниження продукції АМР – клітини Панета з мутантним *NOD2* продукують менше дефензинів; це ослаблює хімічний бар'єр слизової оболонки та дає змогу бактеріям наблизитися до епітелію [17];

- порушення аутофагії – *NOD2* взаємодіє з ключовим білком аутофагії *ATG16L1*; мутації в *NOD2* порушують цей зв'язок, і це призводить до неефективного усунення бактерій, що проникли в цитоплазму кишкових епітеліальних клітин [18];

- дисрегуляція імунної відповіді – дефектна сигналізація *NOD2* призводить до компенсаторної гіперактивації інших запальних шляхів, що спричиняє хронічне запалення.

Ці дефекти імунного контролю безпосередньо змінюють мікробіом. У носіїв ризикових алелів *NOD2* визначають характерний дисбіоз. Він характеризується зменшенням кількості протизапальних бактерій, як-от *Faecalibacterium prausnitzii*. Водночас збільшується кількість прозапальних представників родини *Enterobacteriaceae* (наприклад, адгезивно-інвазивної *Escherichia coli*) та *Bacteroides vulgatus* [18]. Цей змінений мікробіальний склад посилює запалення, створюючи хибне коло.

Ген *IL23R* кодує субодиницю рецептора до інтерлейкіну-23 (IL-23). IL-23 – ключовий цитокін, що регулює диференціацію та функціонування Т-хелперів 17 (Th17) та вроджених лімфоїдних клітин 3 типу (ILC3) [19]. Вісь IL-23 / Th17 є центральною ланкою захисту слизових оболонок від позаклітинних бактерій і грибів. Th17-клітини продукують цитокіни IL-17 та IL-22. Вони стимулюють продукцію АМР і зміцнюють епітеліальний бар'єр [20].

Поліморфізми в гені *IL23R* – одні з найсильніших генетичних факторів, що асоційовані з запальними захворюваннями кишечника, і більшість варіантів підвищують ризик. Імовірно, вони посилюють сигналізацію IL-23 і спричиняють надмірну Th17-відповідь і хронічне запалення. Однак особливий інтерес становить варіант *R381Q*, що є протективним і знижує ризик розвитку запальних захворювань кишечника [21]. Згідно з результатами функціональних досліджень, цей варіант призводить до зниження продукції IL-17 і IL-22 у відповідь на стимуляцію IL-23 [21]. Це демонструє, як генетичні варіації в ключових імунних шляхах можуть тонко налаштовувати імунну відповідь на мікробіоту. Вони визначають схильність до гомеостазу або запалення.

Гени метаболізму та їх вплив на мікробіом. Локус гена лактази (*LCT*) на хромосомі 2 – класичний приклад метаболічного садівництва. У більшості ссавців, включаючи людину, активність ферменту лактази, що розщеплює молочний цукор лактозу, різко знижується після припинення грудного вигодовування. Цей стан визначають як лактазну неперсистенцію. Однак у деяких людських популяціях, особливо європейського походження, поширилися мутації, що забезпечують

збереження активності лактази в дорослому віці, і тоді виникає так звана лактазна персистенція [22]. Найпоширеніший варіант, асоційований з лактазною персистенцією у європейців, – однонуклеотидний поліморфізм *C/T-13910* (*rs4988235*), що розташований в інтроні сусіднього гена *MCM6*, який діє як енхансер для *LCT* [23].

Цей генетичний поліморфізм безпосередньо змінює метаболічне середовище в товстому кишечнику. В осіб з лактазною персистенцією (генотипи ТТ або СТ) лактоза майже повністю всмоктується в тонкому кишечнику, а в осіб з лактазною неперсистенцією (генотип СС) неперетравлена лактоза надходить у товстий кишечник. Там вона стає пребіотичним субстратом для мікробіоти [22], що створює селективну перевагу для бактерій, які можуть ферментувати лактозу. Насамперед йдеться про представників роду *Bifidobacterium* [23]. Отже, генотип *LCT/MCM6* діє як «садівник», який «виросує» біфідобактерії, надаючи їм джерело живлення.

Ген *FUT2* (фукозилтрансфераза 2) відомий також як секреторний ген, кодує фермент, що приєднує молекулу фукози до олігосахаридних ланцюгів на поверхні епітеліальних клітин і в секретах. До секретів належать слюна, сльози та грудне молоко [24]. У результаті утворюються так звані Н-антигени, що є попередниками для А- та В-антигенів системи груп крові АВ0. Майже 20 % європейського населення є гомозиготами за нефункціональними алелями *FUT2* і називаються «несекреторами» [25]. У них немає фукозильованих гліканів на слизових оболонках.

Цей генетичний статус істотно впливає на мікробіом. Фукозильовані глікани є одночасно важливими сайтами прикріплення та джерелом вуглецю для багатьох комменсальних бактерій [24]. Несекреторний статус змінює «ландшафт» кишкового епітелію, роблячи його менш сприятливим для певних мікробів. Дослідження показали, що у секреторів визначають більшу кількість і різноманітність *Bifidobacterium* та окремих представників *Bacteroides*. Ці бактерії мають ферменти для утилізації фукози [26]. Особливо цей ефект виявляється у немовлят на грудному вигодовуванні. Діти, чії матері є секреторами, отримують з молоком фукозильовані олігосахариди, що сприяє ранній і стабільній колонізації біфідобактеріями [26]. Отже, *FUT2* є одним із генів-«садівників», що визначає доступність мікробного «добрива».

Інші гени метаболізму та ключові фактори. Ген *FADS1* кодує дельта-5-десатуразу. Це ключовий фермент у синтезі довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, як-от арахідонової [27]. Генетичні варіанти у *FADS1* впливають на ліпідний профіль хазяїна, що може модулювати склад мікробіоти через зміну доступності ліпідних субстратів або через вплив на запальні процеси. Згідно з останніми даними, вісь *FADS1* – арахідонова кислота пов'язана зі збагаченням грам-негативними бактеріями та підвищеним ризиком колоректального раку [28].

Ген *APOA5* кодує аполіпопротеїн А-V. Він є важливим регулятором метаболізму тригліцеридів [29]. Поліморфізми в *APOA5* асоційовані з метаболічним синдромом. Показано, що ризиковий алель *APOA5* (*rs651821*) пов'язаний зі зниженням кількості представ-

Таблиця 1. Ключові генетичні локуси та їх вплив на мікробіом

Ген	Функція	Механізм впливу	Асоційовані зміни мікробіому
<i>NOD2</i>	Бактеріальний сенсор	Імунне скульптування	↓ <i>Faecalibacterium</i> , ↑ <i>Enterobacteriaceae</i>
<i>IL23R</i>	Рецептор цитокінів	Модуляція запалення	Зміни запального фону
<i>LCT</i>	Розщеплення лактози	Доступність субстрату	↑ <i>Bifidobacterium</i> (в осіб із непереносністю)
<i>FUT2</i>	Синтез гліканів	Сайти адгезії та їжа	↓ <i>Bifidobacterium</i> (у несекреторів)
<i>APOA5</i>	Обмін ліпідів	Метаболічне середовище	↓ <i>Actinobacteria</i>
<i>FADS1</i>	Обмін жирних кислот	Профіль поліненасичених жирних кислот	↑ Грам-негативні бактерії
<i>AOC1</i>	Розщеплення гістаміну	Деградація метаболітів	Ризик гістамінової непереносності

ників успадкованого філуму *Actinobacteria* (включаючи *Bifidobacterium*). Це свідчить про існування каскаду: генетика ліпідного обміну хазяїна → зміни мікробіоти → метаболічне захворювання [30].

VDR (рецептор вітаміну D) – транскрипційний фактор, що регулює експресію генів, залучених до імунітету та підтримки бар'єрної функції. До них належать гени АМР. Варіанти в гені *VDR* можуть впливати на здатність хазяїна контролювати мікробні популяції [31]. Ген *ALDH1L1* залучений до метаболізму фолатів, асоційований із кількістю бактерій SHA-98. Це свідчить про потенційний зв'язок між одновуглецевим метаболізмом хазяїна, мікробним продукуванням формату та фізіологічними параметрами, наприклад, артеріальним тиском [31].

Ген *ABP1/AOC1* кодує діаміноксидазу. Це основний фермент, що розщеплює позаклітинний гістамін у кишечнику [32]. Багато кишкових бактерій можуть продукувати гістамін. Генетичні варіанти *AOC1*, що знижують активність діаміноксидази, можуть призводити до накопичення гістаміну та розвитку симптомів гістамінової непереносності. Особливо це актуально у людей з дисбіозом, що характеризується надлишком гістамін-продукувальних бактерій [32].

Узагальнення ключових генетичних детермінант наведено в таблиці 1, до якої включено 7 генів / локусів за такими критеріями, як наявність статистично значущих асоціацій із конкретними мікробними таксонами у великих популяційних дослідженнях, відомий молекулярний механізм впливу на мікробіом, клінічна значущість – зв'язок із поширеними захворюваннями шлунково-кишкового тракту або метаболічними порушеннями.

Висновки

1. Дослідження взаємодії між геномом людини та кишковою мікробіотою дали підстави визначити їхній симбіотичний зв'язок, сформований у процесі еволюції. Людина є не автономним організмом, а холобіонтом – інтегрованою екосистемою. Її фізіологія та схильність до захворювань визначені постійним діалогом у межах холобіона. Це фундаментально змінює підхід до діагностики та лікування: традиційні GWAS-дослідження, під час яких не досліджували метабіом, втрачають критично важливу змінну для прогнозування багатфакторних захворювань.

2. Генетика хазяїна є важливим фактором формування мікробного профілю. Механізми імунного скульптування (гени *NOD2*, *IL23R*) і метаболічного садівництва (гени *LCT*, *FUT2*) пояснюють індивідуальні відмінності у відповіді на терапію. Синергія дефектів обох систем (наприклад, мутація *NOD2* + *FUT2*-несе-

кретор) суттєво підвищує ризик хронічних запальних захворювань.

3. Холобіонний підхід дасть змогу створювати точніші моделі ризику захворювань та індивідуалізовані стратегії корекції мікробіому. Генотипування дасть змогу цілеспрямовано й індивідуалізовано призначати пребіотики: лактозу – особам із генотипом CC (rs4988235); фукозилізовані олігосахариди – для *FUT2*-секреторів.

Перспективи подальших досліджень передбачають валідацію виявлених генетичних маркерів у різних популяціях і розробку персоналізованих терапевтичних схем на основі генетичного профілю пацієнта та складу його мікробіому.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.01.2026

Після доопрацювання / Revised: 17.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 26.03.2026

Відомості про авторів:

Кремзер О. О., д-р мед. наук, професор каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1105-6539

Крайдашенко О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8727-8889

Крайдашенко О. О., PhD, асистент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8911-3292

Information about the authors:

Kremzer O. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kraidashenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kraidashenko O. O., MD, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Олександр Кремзер (Oleksandr Kremzer)
kremzer@gmail.com

References

- Qadri QR, Lai X, Zhao W, Zhang Z, Zhao Q, Ma P, et al. Exploring the Interplay between the Hologenome and Complex Traits in Bovine and Porcine Animals Using Genome-Wide Association Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):6234. doi: [10.3390/ijms25116234](https://doi.org/10.3390/ijms25116234)
- Lee J-Y, Bays DJ, Savage HP, Bäuml AJ. The human gut microbiome in health and disease: time for a new chapter? *Infect Immun*. 2024;92(11):e0030224. doi: [10.1128/iai.00302-24](https://doi.org/10.1128/iai.00302-24)
- Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369-79. doi: [10.1056/NEJMr1600266](https://doi.org/10.1056/NEJMr1600266)
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533. doi: [10.1371/journal.pbio.1002533](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533)
- Almeida A, Nayfach S, Boland M, Strozzi F, Beracochea M, Shi ZJ, et al. A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2021;39(1):105-14. doi: [10.1038/s41587-020-0603-3](https://doi.org/10.1038/s41587-020-0603-3)
- Rolland A, Douard V, Lapaque N. Role of pattern recognition receptors and microbiota-derived ligands in obesity. *Front Microbiomes*. 2024;3:1324476. doi: [10.3389/fmmbi.2024.1324476](https://doi.org/10.3389/fmmbi.2024.1324476)
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20. doi: [10.1016/j.cell.2010.01.022](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022)
- Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):639-49. doi: [10.1038/nri.2016.88](https://doi.org/10.1038/nri.2016.88)
- Li Z, Shang D. NOD1 and NOD2: Essential Monitoring Partners in the Innate Immune System. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(9):9463-79. doi: [10.3390/cimb46090561](https://doi.org/10.3390/cimb46090561)
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-45. doi: [10.1016/j.cell.2016.05.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041)
- Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, Radjabzadeh D, Wang J, Demirkan A, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet*. 2021;53(2):156-65. doi: [10.1038/s41588-020-00763-1](https://doi.org/10.1038/s41588-020-00763-1)
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018;555(7695):210-5. doi: [10.1038/nature25973](https://doi.org/10.1038/nature25973)
- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159(4):789-99. doi: [10.1016/j.cell.2014.09.053](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053)
- Waters JL, Ley RE. The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biol*. 2019;17(1):83. doi: [10.1186/s12915-019-0699-4](https://doi.org/10.1186/s12915-019-0699-4)
- Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352(6285):560-4. doi: [10.1126/science.aad3503](https://doi.org/10.1126/science.aad3503)
- Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013;341(6141):1237439. doi: [10.1126/science.1237439](https://doi.org/10.1126/science.1237439)
- Masaki S, Masuta Y, Honjo H, Kudo M, Watanabe T. NOD2-mediated dual negative regulation of inflammatory responses triggered by TLRs in the gastrointestinal tract. *Front Immunol*. 2024;15:1433620. doi: [10.3389/fimmu.2024.1433620](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1433620)
- Lauro ML, Burch JM, Grimes CL. The effect of NOD2 on the microbiota in Crohn's disease. *Curr Opin Biotechnol*. 2016;40:97-102. doi: [10.1016/j.copbio.2016.02.028](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.028)
- Neurath MF. IL-23: a master switch in inflammatory bowel diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;45:1-8. doi: [10.1016/j.cytogfr.2018.12.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.12.002)
- Kumar P, Monin L, Castillo P, Elsegeiny W, Horne W, Eddens T, et al. Intestinal Interleukin-17 Receptor Signaling Mediates Reciprocal Control of the Gut Microbiota and Autoimmune Inflammation. *Immunity*. 2016;44(3):659-71. doi: [10.1016/j.immuni.2016.02.007](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.007)
- Krueger JG, Eyerich K, Kuchroo VK, Ritchlin CT, Abreu MT, Elloso MM, et al. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. *Front Immunol*. 2024;15:1331217. doi: [10.3389/fimmu.2024.1331217](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1331217)
- Ségurel L, Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2017;18:297-319. doi: [10.1146/annurev-genom-091416-035340](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091416-035340)
- Luo K, Chen GC, Zhang Y, Moon JY, Xing J, Peters BA, et al. Variant of the lactase LCT gene explains association between milk intake and incident type 2 diabetes. *Nat Metab*. 2024;6(1):169-86. doi: [10.1038/s42255-023-00961-1](https://doi.org/10.1038/s42255-023-00961-1)
- Pickard JM, Maurice CF, Kinnebrew MA, Abt MC, Schenten D, Golovkina TV, et al. Rapid fucosylation of intestinal epithelium sustains host-commensal symbiosis in sickness. *Nature*. 2014;514(7524):638-41. doi: [10.1038/nature13823](https://doi.org/10.1038/nature13823)
- Ferrer-Admetlla A, Bosch E, Sikora M, Marqués-Bonet T, Ramírez-Soriano A, Muntasell A, et al. Balancing selection is the main force shaping the evolution of innate immunity genes. *J Immunol*. 2008;181(2):1315-22. doi: [10.4049/jimmunol.181.2.1315](https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.1315)
- Thorman AW, Adkins G, Conrey SC, Burrell AR, Yu Y, White B, et al. Gut Microbiome Composition and Metabolic Capacity Differ by *FUT2* Secretor Status in Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients*. 2023;15(2):471. doi: [10.3390/nu15020471](https://doi.org/10.3390/nu15020471)
- Glaser C, Heinrich J, Koletzko B. Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. *Metabolism*. 2010;59(7):993-9. doi: [10.1016/j.metabol.2009.10.022](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.022)
- Xu C, Gu L, Hu L, Jiang C, Li Q, Sun L, et al. FADS1-arachidonic acid axis enhances arachidonic acid metabolism by altering intestinal microecology in colorectal cancer. *Nat Commun*. 2023;14(1):2042. doi: [10.1038/s41467-023-37590-x](https://doi.org/10.1038/s41467-023-37590-x)
- Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*. 2001;294(5540):169-73. doi: [10.1126/science.1064852](https://doi.org/10.1126/science.1064852)
- Vojinovic D, Radjabzadeh D, Kurilshikov A, Amin N, Wijmenga C, Franke L, et al. Relationship between gut microbiota and circulating metabolites in population-based cohorts. *Nat Commun*. 2019;10(1):5813. doi: [10.1038/s41467-019-13721-1](https://doi.org/10.1038/s41467-019-13721-1)
- Boulund U, Bastos DM, Ferwerda B, van den Born BJ, Pinto-Sietsma SJ, Galenkamp H, et al. Gut microbiome associations with host genotype vary across ethnicities and potentially influence cardiometabolic traits. *Cell Host Microbe*. 2022;30(10):1464-80.e6. doi: [10.1016/j.chom.2022.08.013](https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.08.013)
- Duelo A, Sánchez-Pérez S, Pellicer-Roca S, Sánchez-Buxens S, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, et al. Improvement of Histamine Intolerance Symptoms in Pregnant Women with Diamine Oxidase Deficiency: An Exploratory Study. *J Clin Med*. 2025;14(13):4573. doi: [10.3390/jcm14134573](https://doi.org/10.3390/jcm14134573)

Synovial chondromatosis in a young female knee: diagnostic and therapeutic insights

Geet Bhuyan^{1,A,B,E,F}, Sandeep Khakhlari^{1,B,C,D}, Anushmita Gogoi^{2,A,C,E,F}

¹Lakhimpur Medical College and Hospital, Assam, India, ²Assam Medical College and Hospital, Assam, India

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Keywords:
knee joints,
cartilage,
synovectomy,
hyaline nodules.

Pathologia.
2026;23(1):62-65

Aim of the study: to present a rare case of synovial chondromatosis involving the knee joint in a young female patient, highlighting its clinical features, diagnostic challenges, pathological findings, and management outcomes, in the context of its recent reclassification as a benign neoplasm.

Materials and methods. A 19-year-old female presented with chronic swelling and pain in the right knee for one year, with increased pain and restricted joint movement over the past two months. Clinical evaluation, fine-needle aspiration cytology, and magnetic resonance imaging were performed. The patient underwent open surgical excision with extensive synovectomy, and the excised specimen was subjected to detailed gross and histopathological analysis.

Results. Magnetic resonance imaging revealed multiple intra-articular cartilaginous nodules within the knee joint, predominantly located around the cruciate ligaments and Hoffa's fat pad. Gross examination revealed multiple grayish-white nodules, while histopathology demonstrated lobules of hyaline cartilage lined by synovium without atypia, confirming the diagnosis of synovial chondromatosis. Postoperative recovery was uneventful with significant improvement in joint mobility. At the three-month follow-up, the patient achieved full, painless range of motion, and no recurrence was noted clinically or radiologically at six months.

Conclusions. Synovial chondromatosis is a rare benign neoplasm of the synovium that may mimic other intra-articular pathologies. Diagnosis requires a combination of clinical, radiological, and histopathological findings. Complete surgical excision with synovectomy offers excellent functional recovery and minimizes the risk of recurrence. Vigilant long-term follow-up is recommended to monitor for potential malignant transformation.

Ключові слова:
колінні
суглоби, хрящі,
синовектомія,
гіалінові вузлики.

Патологія. 2026.
Т. 23, № 1(66).
С. 62-65

Синовіальний хондроматоз коліна у молодій жінки: діагностичні та терапевтичні аспекти

Гіт Бхуян, Сандіп Хакхларі, Анушміта Гогой

Мета роботи – навести рідкісний випадок синовіального хондроматозу колінного суглоба у молодій пацієнтки, описати його клінічні прояви, діагностичні труднощі, патоморфологічні зміни і результати лікування в контексті його нещодавньої перекласифікації як доброякісного новоутворення.

Матеріали і методи. Пацієнтка віком 19 років звернулася зі скаргами на хронічний набряк і біль у правому колінному суглобі протягом одного року, з посиленням болю й обмеженням рухів у суглобі протягом останніх двох місяців. Здійснили клінічне обстеження, виконали тонкоігольове аспіраційне цитологічне дослідження та магнітно-резонансну томографію. Пацієнтці здійснили відкрите хірургічне видалення утворень із розширеною синовектомією. Виконали детальне макроскопічне та гістопатологічне дослідження видаленого матеріалу.

Результати. У результаті магнітно-резонансної томографії виявлено множинні внутрішньосуглобові хрящові вузлики в колінному суглобі, переважно локалізовані навколо хрестоподібних зв'язок і жирового тіла Гоффа. Макроскопічно визначено множинні сірувато-білі вузлики, а під час гістопатологічного дослідження виявлено часточки гіалінового хряща, вистелені синовіальною оболонкою, без ознак атипії, що підтвердило діагноз синовіального хондроматозу. Післяопераційний період перебігав без ускладнень із суттєвим покращенням рухливості суглоба. Під час тримісячного спостереження пацієнтка досягла повного безболісного обсягу рухів, а через шість місяців клінічно та за даними візуалізації рецидиву не виявлено.

Висновки. Синовіальний хондроматоз – рідкісне доброякісне новоутворення синовіальної оболонки, що може імітувати інші внутрішньосуглобові патології. Діагностика передбачає поєднання клінічних, променевих і гістопатологічних даних. Повне хірургічне видалення із синовектомією сприяє відмінному функціональному відновленню та мінімізує ризик рецидиву. Рекомендоване тривале спостереження для контролю можливого злоякісного переродження.

Synovial chondromatosis (SCh) is a locally aggressive tumor characterized by the development of multiple hyaline cartilage nodules within the periarticular soft tissues [1]. Recently, it has been reclassified as a benign neoplasm rather than a metaplastic lesion [2]. This condition is rare, with an estimated incidence of approximately 1.8 cases per million person-years, and typically presents during the third to fifth decades of life [3,4]. Large joints are most commonly affected, with 60–70 % of cases involving the knee, followed by the hip, shoulder, elbow, ankle, and wrist [5].

Aim

To present a rare case of synovial chondromatosis involving the knee joint in a young female patient, highlighting its clinical features, diagnostic challenges, pathological findings, and management outcomes, in the context of its recent reclassification as a benign neoplasm.

Materials and methods

A 19-year-old female presented with a one-year history of chronic swelling of the right knee. She reported a recent increase in pain intensity over the last two months, accompanied by restriction of knee movement. The patient had a history of trauma to the right knee five years ago following a fall from a bicycle, after which she experienced

intermittent pain and mild swelling without movement limitation. She was managed conservatively with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and rest, leading to resolution of symptoms at that time.

On clinical examination, the patient maintained the right knee in 10–20 degrees of flexion, with noticeable quadriceps wasting compared to the contralateral limb. Palpation revealed a firm, non-tender mass measuring approximately 3.5 × 4.0 cm over the right knee. There was no local rise in temperature, although diffuse tenderness was present, more prominent on the medial aspect. The range of motion was limited, with a flexion contracture from 10 and to 75 degrees. Fine-needle aspiration cytology demonstrated a few synovial cells and scattered calcified material, which was nondiagnostic. Magnetic resonance imaging revealed multiple moderately sized intra-articular masses within the right knee joint, along both the anterior and posterior cruciate ligaments, and predominantly within Hoffa's fat pad (Fig. 1). Routine laboratory investigations, including a complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, high-sensitivity C-reactive protein level, and rheumatoid factor, were within normal limits.

Open surgical excision was performed, during which a growth was identified beneath the patellar tendon and lateral retinaculum. Irregular nodular outgrowths and several loose bodies along the margins of the swelling were excised, followed an extensive synovectomy. The excised tissue was submitted for histopathological ex-

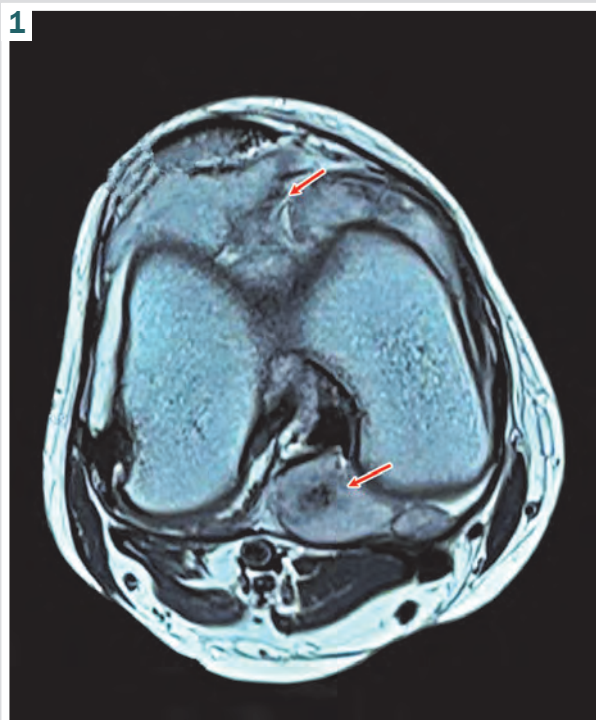


Fig. 1. Intra-articular calcified masses in knee joint and in posterior cruciate ligament (red arrow).



Fig. 2. Gross image of multiple grayish-white, smooth to irregular nodules of varying sizes (loose bodies).

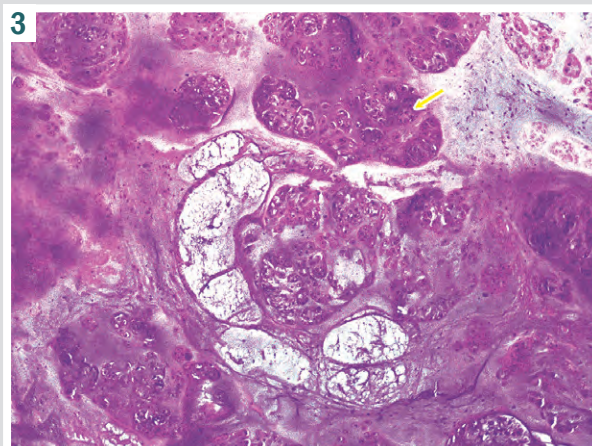


Fig. 3. Multiple hyaline cartilaginous nodules (yellow arrow) embedded in fibrocollagenous stroma (H & E, ×10).

amination. On gross examination, multiple grayish-white, smooth to irregular nodules of varying sizes (loose bodies) were observed, some of which were attached to the synovium (Fig. 2). Microscopic examination revealed multiple hyaline cartilaginous nodules embedded within the synovium, without evidence of cellular atypia. Based on these findings, a final diagnosis of SCh was established (Fig. 3).

Postoperatively, the patient received multimodal analgesia (oral paracetamol 1 g and tramadol 50 mg, transitioning to nonsteroidal anti-inflammatory drugs), prophylactic low-molecular-weight heparin for DVT prophylaxis, and oral antibiotics. The knee was immobilized in a hinged brace at 0–30° flexion for 2 weeks, with partial weight-bearing on crutches. Physiotherapy began on day 3, emphasizing quadriceps strengthening and range-of-motion exercises. Postoperative radiographs at 3 months show resolution of effusion, no new loose bodies, and preserved joint space without recurrence. A 6-month follow-up magnetic resonance imaging confirmed complete clearance of intra-articular masses with a normal synovial signal.

Discussion

Synovial chondromatosis is a locally aggressive neoplasm characterized by the formation of hyaline cartilaginous nodules within the synovial membrane or as loose bodies within the joint space [3,6]. Recent molecular studies have identified a recurrent FN1–ACVR2A gene fusion as the underlying genetic alteration driving the lesion [7,8]. In a study by E. P. Buddingh et al., chromosomal anomalies involving chromosome 6 were also reported in a subset of cases [9]. These findings support the concept that SCh represents a true neoplastic process rather than a reactive or metaplastic condition. Malignant transformation of SCh into secondary synovial chondrosarcoma is rare, occurring in approximately 1–10 % of patients, and these cases may also demonstrate the FN1–ACVR2A fusion gene [10].

According to the Milgram classification, synovial chondromatosis progresses through three sequential phases. The early phase is characterized by active synovial proliferation without loose body formation. The intermediate phase demonstrates concurrent synovial proliferation and the presence of loose bodies, whereas the late phase is defined by multiple loose bodies with minimal or no active synovial involvement [11,12].

Radiological imaging plays a crucial role in differentiating SCh from other conditions with similar clinical presentations, while histopathological evaluation remains essential for a definitive diagnosis [13]. The main differential diagnoses include soft tissue chondroma, osteochondroma, lipoma arborescens with osseous metaplasia, osteoarthritis, and chondrosarcoma [4,14,15]. These entities can be distinguished through a combination of clinical assessment, imaging findings, and histopathological features. Synovial chondromatosis typically does not respond to non-surgical management and rarely shows spontaneous resolution. Although arthroscopy offers a minimally invasive approach, complete removal of intra-articular loose bodies may be challenging.

Therefore, open synovectomy with excision of all loose cartilaginous nodules and involved synovium is generally considered sufficient to achieve disease control in most cases [16,17]. Although malignant transformation into synovial chondrosarcoma is a rare phenomenon described in the literature, it was not a feature in the present case, which demonstrated classical benign histology. Nevertheless, long-term clinical follow-up remains advisable in patients with this neoplasm.

Conclusions

1. We present a case of primary synovial chondromatosis in the knee of a young female patient, successfully managed with open synovectomy and excision. This case underscores that even in young patients presenting with chronic monoarticular symptoms and a history of trauma, a high index of suspicion for this rare neoplasm is warranted.

2. Our experience confirms that accurate diagnosis, based on a triad of clinical, radiological, and histopathological findings, followed by complete surgical excision, provides excellent functional outcomes and disease control.

Ethical approval

This case report was reviewed and approved by Institutional ethics committee, IEC(H) Reg. No. EC/NEW/INST/2020/1221, approval number: SMEJ/JMCH/MEU/841/PT-2/2024.

Funding

The study was performed without any financial support.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Received / Надійшла до редакції: 01.12.2025

Revised / Після доопрацювання: 10.02.2026

Accepted / Схвалено до друку: 19.02.2026

Information about the authors:

Geet Bhuyan, MD, DNB, Department of Pathology, Lakhimpur Medical College and Hospital, Assam, India.

ORCID ID: 0000-0001-7973-7774

Sandeep Khakhlari, MD, Department of Pathology, Lakhimpur Medical College and Hospital, Assam, India.

ORCID ID: 0000-0003-4923-7773

Anushmita Gogoi, MBBS, Department of Pathology, Assam Medical College and Hospital, Assam, India.

ORCID ID: 0009-0008-7789-116X

Відомості про авторів:

Гіт Бхуян, доктор медицини (MD), диплом Національної ради іспитів (DNB), каф. патології, Медичний коледж і лікарня Лакхімпур, Ассам, Індія.

Сандіп Хакхларі, доктор медицини (MD), каф. патології, Медичний коледж і лікарня Лакхімпур, Ассам, Індія.

Анушміта Гогой, бакалавр медицини та хірургії (MBBS), каф. патології, Медичний коледж і лікарня Ассам, Ассам, Індія.



Dr. Geet Bhuyan (Гіт Бхуян)
geetbhuyan.aiims@gmail.com

References

1. Janssen A, Odekerken G. L'image du mois. L'ostéochondromatose synoviale [Synovial chondromatosis]. *Rev Med Liege*. 2023;78(10):5334. doi: [10.1016/B978-2-294-77796-7.00009-2](https://doi.org/10.1016/B978-2-294-77796-7.00009-2)
2. Mackenzie H, Gulati V, Tross S. A rare case of a swollen knee due to disseminated synovial chondromatosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2010;4:113. doi: [10.1186/1752-1947-4-113](https://doi.org/10.1186/1752-1947-4-113)
3. Neumann JA, Garrigues GE, Brigman BE, Eward WC. Synovial Chondromatosis. *JBJS Rev*. 2016;4(5):e2. doi: [10.2106/JBJS.RVW.O.00054](https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.O.00054)
4. Tekaya AB, Hamdi O, Bellil M, Saidane O, Rouached L, Bouden S, et al. Synovial Chondromatosis of the Shoulder in Rheumatoid Arthritis: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rev*. 2023;19(3):362-6. doi: [10.2174/1573397118666221011113313](https://doi.org/10.2174/1573397118666221011113313)
5. Qi PP, Xu ZW. A case of synovial chondromatosis of the knee with 87 free bodies and review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(7):2670-6. doi: [10.26355/eurev_202404_35895](https://doi.org/10.26355/eurev_202404_35895)
6. Liu B, Kim SH, Jang YH, Rhee SM, Yoo JC, Kim SC, et al. Synovial Osteochondromatosis: Clinical Characteristics Unique to the Shoulder. *Clin Orthop Surg*. 2023;15(1):118-26. doi: [10.4055/cios22078](https://doi.org/10.4055/cios22078)
7. Agaram NP, Zhang L, Dickson BC, Swanson D, Sung YS, Panicek DM, et al. A molecular study of synovial chondromatosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020;59(3):144-51. doi: [10.1002/gcc.22812](https://doi.org/10.1002/gcc.22812)
8. Deng X, Liu S, Liu H. Synovial chondromatosis: Novel advances in understanding the pathogenesis and in diagnostic strategies (Review). *Mol Med Rep*. 2026;33(1):33. doi: [10.3892/mmr.2025.13743](https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13743)
9. Buddingh EP, Krallman P, Neff JR, Nelson M, Liu J, Bridge JA. Chromosome 6 abnormalities are recurrent in synovial chondromatosis. *Cancer Genet Cytogenet*. 2003;140(1):18-22. doi: [10.1016/S0165-4608\(02\)00636-2](https://doi.org/10.1016/S0165-4608(02)00636-2)
10. Ng VY, Louie P, Punt S, Conrad EU. Malignant Transformation of Synovial Chondromatosis: A Systematic Review. *Open Orthop J*. 2017;11:517-24. doi: [10.2174/1874325001711010517](https://doi.org/10.2174/1874325001711010517)
11. Milgram JW. Synovial osteochondromatosis: a histopathological study of thirty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(6):792-801.
12. Monestier L, Riva G, Stissi P, Latiff M, Surace MF. Synovial chondromatosis of the foot: Two case reports and literature review. *World J Orthop*. 2019;10(11):404-15. doi: [10.5312/wjo.v10.i11.404](https://doi.org/10.5312/wjo.v10.i11.404)
13. Jang BG, Huh KH, Kang JH, Kim JE, Yi WJ, Heo MS, et al. Imaging features of synovial chondromatosis of the temporomandibular joint: a report of 34 cases. *Clin Radiol*. 2021;76(8):627.e1-627.e11. doi: [10.1016/j.crad.2021.02.020](https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.02.020)
14. Grace MM, Letonoff EJ. Synovial Chondromatosis: An Unusual Case of Knee Pain and Swelling. *Fed Pract*. 2018;35(4):45-8
15. Destruhaut F, Dubuc A, Bos A, Fabié L, Pomar P, Combadas JC, et al. Diagnosis of Synovial Chondromatosis of Temporomandibular Joint: Case Report and Literature Review. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(5):601. doi: [10.3390/healthcare9050601](https://doi.org/10.3390/healthcare9050601)
16. Wengle LJ, Hauer TM, Chang JS, Theodoropoulos J. Systematic Arthroscopic Treatment of Synovial Chondromatosis of the Knee. *Arthrosc Tech*. 2021;10(10):e2265-e2270. doi: [10.1016/j.eats.2021.07.001](https://doi.org/10.1016/j.eats.2021.07.001)
17. Liang ZJ, Liu Y, Danakkrisna VR, Liao ZQ. Surgical Options for Primary Synovial Chondromatosis of the Knee: A Systematic Review. *Arthroplast Today*. 2025;35:101796. doi: [10.1016/j.artd.2025.101796](https://doi.org/10.1016/j.artd.2025.101796)

Плазмоцитоїдний варіант раку сечового міхура – гістологічний фактор вкрай несприятливого прогнозу безрецидивної та канцер-специфічної виживаності при органозберігальному хірургічному лікуванні раку сечового міхура: клінічні спостереження за 4 хворими

П. Г. Яковлев^{1, A-F}, Л. Г. Роша^{2, A, C, E, F}

¹Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України», м. Київ, ²Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

рак сечового міхура, інвазивний рак, уротеліальна карцинома, варіантна гістологія, плазмоцитоїдний рак, виживаність, рецидив, метастатична прогресія, радикальна цистектомія.

Патологія. 2026. Т. 23, № 1(66). С. 66-75

Органозберігальне хірургічне втручання при м'язово-інвазивному раку сечового міхура визначають як лікувальний підхід у ретельно відібраних хворих, завдяки якому можна досягти задовільних показників виживаності та високої якості життя зі збереженням сечового міхура. Проте є хворі, які, незважаючи на відповідність критеріям для резекції сечового міхура, мають вкрай негативний прогноз загальної (ЗВ), безрецидивної виживаності (БРВ) та виживаності без прогресії (ВБП) внаслідок розвитку певної гістологічної форми раку сечового міхура, що обґрунтовує доцільність негайної радикальної цистектомії.

Мета роботи – дослідити вплив плазмоцитоїдного варіанта уротеліальної карциноми (ПВУК) сечового міхура на показники ЗВ, БРВ і ВБП, а також на тактику радикального лікування хворих з органолокалізованим раком, які під час первинного звернення були кандидатами для виконання органозберігального лікування.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано історій хвороб 215 пацієнтів із раком сечового міхура, які прооперовані в 2020–2025 роках у Центрі урології та онкоурології КЛ «Феофанія» ДУС. Серед них обрано пацієнтів, у яких, за даними гістологічного дослідження видаленої під час первинної трансуретральної резекції сечового міхура (ТУРСМ) злоякісної пухлини, виявлено елементи плазмоцитоїдної диференціації уротеліальної карциноми, що підтверджена імуногістохімічно. Для контролю оцінювання показників виживаності за допомогою кривих Каплана–Мейєра обрано таку саму кількість хворих на уротеліальну карциному без варіантної диференціації, зіставних за стадіями захворювання, віком, статтю та первинною лікувальною тактикою, які мали локальний рецидив після ТУРСМ.

Результати. Поширеність плазмоцитоїдної диференціації уротеліальної карциноми у хворих на рак сечового міхура становила 1,86 % (4 випадки). Середній вік хворих – $53,5 \pm 10,3$ року, 50 % – чоловіки. Усі показники виживаності після органозберігального лікування (ТУРСМ) достовірно нижчі у пацієнтів з плазмоцитоїдною уротеліальною карциною порівняно з чистою уротеліальною карциною. Так, медіана показників ЗВ, БРВ та ВБП для ПВУК становили 6 місяців ($p = 0,0177$), 1,5 місяця ($p = 0,0067$) та 4,5 місяця ($p = 0,0207$). Для чистої уротеліальної карциноми медіана БРВ становила 17 місяців, медіану ВБП і ЗВ не досягнуто. У хворих на ПВУК, яким виконано невідкладну радикальну цистектомію, при місцевому рецидиві медіану ЗВ, БРВ і ВБП не досягнуто при спостереженні протягом 12 місяців.

Висновки. Плазмоцитоїдний варіант диференціації уротеліальної карциноми є фактором вкрай несприятливого прогнозу ЗВ, БРВ і ВБП у хворих після органозберігального лікування раку сечового міхура порівняно з чистою уротеліальною карциною. Виявлення плазмоцитоїдного варіанта диференціації в біопсії раку сечового міхура потребує максимально швидкої радикальної цистектомії для забезпечення найкращих показників загальної виживаності.

Keywords:

bladder cancer, invasive cancer, urothelial carcinoma, histology, plasmacytoid carcinoma, survival, recurrence, metastatic, radical cystectomy.

Pathologia. 2026;23(1):66-75

Plasmacytoid variant of bladder cancer is a histological factor of extremely unfavorable prognosis of recurrence-free and cancer-specific survival in organ-preserving surgical treatment of bladder cancer: clinical observations of 4 patients

P. H. Yakovlev, L. H. Rosha

Organ-sparing surgical treatment of muscle-invasive bladder cancer is considered a treatment of choice in carefully selected patients, as it can provide satisfactory survival rates and high quality of life due to preservation of the bladder. However, there is a group of patients who, while meeting the criteria for bladder resection, have an extremely poor prognosis in terms of overall (OS), relapse-free (RFS) and progression-free survival (PFS) due to a certain histological variants of bladder cancer, which necessitates immediate radical cystectomy.

Aim: to investigate the impact of the plasmacytoid variant of urothelial carcinoma of the bladder on both OS, RFS, and PFS rates, and on the tactics of radical treatment of patients with organ-confined bladder cancer who were candidates for organ-sparing treatment at initial presentation.

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Materials and methods. The medical records of 215 patients with bladder cancer who underwent surgery between 2020–2025 at the Center for Urology and Urological Oncology of the Feofaniya Clinical Hospital of the State Administration of Affairs were retrospectively analyzed. Among them, we selected patients who harbored elements of plasmacytoid differentiation of urothelial carcinoma in primary transurethral resection of a bladder (TURB) specimen, which has been confirmed by immunohistochemical staining. As a control for assessing survival rates using Kaplan–Meier analysis, an identical number of patients with pure urothelial carcinoma of identical stages, age, gender, and primary treatment tactics who had local recurrence after TURB was selected.

Results. The prevalence of plasmacytoid urothelial carcinoma (PVUC) among our patients with bladder cancer was 1.86 %, or 4 patients. The mean age of the patients was 53.5 ± 10.3 years, and 50 % were men. All survival rates after organ-preserving treatment in the scope of TURB were significantly worse for patients with plasmacytoid urothelial carcinoma compared with pure urothelial carcinoma. The median OS, RFS, and PFS for PVUC were 6 months ($p = 0.0177$), 1.5 months ($p = 0.0067$), and 4.5 months ($p = 0.0207$), respectively. For pure urothelial carcinoma, the median RFS was 17 months, and the median PFS and OS were not reached. In patients with PVUC who underwent emergency radical cystectomy for local recurrence, the median OS, RFS, and PFS were not reached at 12 months of follow-up.

Conclusions. Plasmacytoid variant of urothelial carcinoma is a factor of extremely unfavorable prognosis of overall, relapse-free and progression-free survival of patients after organ-sparing treatment of bladder cancer, compared with pure urothelial carcinoma. Detection of plasmacytoid variant in a biopsy of bladder cancer requires the fastest possible radical cystectomy in order to ensure the best overall survival rates.

Органозберігальне хірургічне втручання при м'язово-інвазивному раку сечового міхура (PCM) визначають як лікувальний підхід у ретельно відібраних хворих, завдяки якому можна досягти задовільних показників виживаності (загальної, безрецидивної та без прогресії), а також високої якості життя зі збереженням сечового міхура [1].

Згідно з клінічними настановами NCCN, збереження сечового міхура можливе за умови проведення неoad'ювантної платиновмісної поліхімієтерапії з наступною резекцією сечового міхура або в рамках тримодальної терапії, що включає резекцію сечового міхура, променеву терапію на оперований сечовий міхур на фоні періопераційної поліхімієтерапії [2].

Критеріями відбору для трансуретральної резекції сечового міхура (ТУРPCM) є солітарна пухлина сечового міхура розмірами менше ніж 5 см, розташування пухлини за межами шийки сечового міхура, відсутність супутньої карциноми *in situ*, уретерогідронефрозу на боці ураження та регіонарних лімфогенних метастазів, задовільна резервуарна функція сечового міхура після резекції, можливість виконання повноцінної ТУРPCM [3,4,5]. Втім, вирізняють групу хворих, які, незважаючи на відповідність цим критеріям, мають вкрай негативний прогноз безрецидивної та загальної виживаності. Визначають це при певній гістологічній формі раку сечового міхура, що зумовлює необхідність виконання негайної радикальної цистектомії (РЦЕ) навіть після успішної радикальної ТУРPCM.

Відповідно до сучасної гістологічної класифікації раку сечового міхура, пухлини розрізняють за кількома ключовими критеріями:

- за гістологічним типом – уротеліальна (90 % випадків раку сечового міхура), плоскоклітинна (4 % хворих) та залозистоклітинна карцинома (в 1–2 % хворих), у решти хворих (4–5 %) діагностують варіантні форми раку сечового міхура;
- за глибиною інвазії пухлини – мязово-неінвазивна (NMIBC) та мязово-інвазивна карцинома (MIBC);
- за ступенем клітинної атипії – низькодиференційована (high-grade), високо-диференційована (low-grade) карцинома, папілярна уротеліальна неоплазія низького злоякісного потенціалу (PUNLMP).

Обов'язковою є ідентифікація варіантних форм уротеліальної карциноми, що визначають як елемент низькодиференційованої карциноми та є клінічно важливими для прогнозу захворювання. Серед варіантних форм уротеліальної карциноми розрізняють мікропапілярний, плоскоклітинний, гніздовклітинний, мікроцистичний, дрібноклітинний, гігантоклітинний, плазмоцитотидний, перстнеподібноклітинний, саркоматотидний, лімфоєпітеліомоподібний, нейроендокринний, мікротубулярний варіанти [6,7,8].

Виявлення будь-якої варіантної форми уротеліальної карциноми, особливо якщо цей компонент становить ≥ 5 % полів зору в зразку ТУРPCM, має бути оцінено як таке, що визначає належність раку сечового міхура до низькодиференційованого типу (high-grade). Отже, фактор гістологічної форми раку сечового міхура є дуже важливим і для оцінювання прогнозів захворювання, і для планування оптимального обсягу лікування пацієнта [7].

Мета роботи

Дослідити вплив плазмоцитотидного варіанта уротеліальної карциноми сечового міхура на показники загальної, безрецидивної виживаності і виживаності без прогресії, а також на тактику радикального лікування хворих з органокалізованим раком, які під час первинного звернення були кандидатами для виконання органозберігального лікування.

Матеріали і методи дослідження

Ретроспективно проаналізовано історії хвороб 215 пацієнтів із раком сечового міхура, які перебували на стаціонарному лікуванні в період з 2020 до 2025 року у Центрі урології та онкоурології КЛ «Феофанія» ДУС. Серед них обрано пацієнтів, у яких під час патогістологічного дослідження (ПГД) видаленої під час первинної ТУРPCM злоякісної пухлини виявлено елементи плазмоцитотидної диференціації уротеліальної карциноми.

Імуногістохімічні (ІГХ) дослідження передбачали високотемпературне демаскування антигенів, яке

здійснили в РТ-модулі («DAKO», США) з використанням HIER буфера (pH = 9,0). Надалі імуногістохімічну реакцію проведено у автостейнері Autostainer Link 48 («DAKO», США) за протоколом виробника кожного антитіла. Використано антитіло E-cadherin Monoclonal (виробник «DAKO», клон NCH-38, термін придатності – 05.2026 р.). Візуалізацію ІГХ-реакції виконано з використанням системи детекції DAKO EnVision+ System з діамінобензидином («DAKO», США) без посилення. Оцінювання результатів та фотофіксацію виконано в стандартизованому полі зору мікроскопа Leica DM2000 LED (Німеччина) із вбудованою камерою Flexcam C1.

Детальний аналіз історій хвороб пацієнтів здійснили для визначення особливостей клінічного перебігу хвороби, та особливостей лікувальної тактики, показників загальної, безрецидивної та виживаності без прогресії.

Для контролю оцінювання показників виживаності за допомогою кривих Каплана–Меєра обрано таку саму кількість хворих на уротеліальну карциному без варіантної диференціації, зіставних за стадіями захворювання, віком, статтю та первинною лікувальною тактикою, які мали локальний рецидив після ТУРСМ.

Результати

Серед 215 хворих на рак сечового міхура – 4 пацієнти, у яких за результатами гістологічного дослідження резектатів пухлини сечового міхура виявлено елементи плазмодиференційної диференціації уротеліальної карциноми. Отже, поширеність цього виду варіантної диференціації становила 1,86 % від всіх хворих на рак сечового міхура з вибірки цього дослідження.

Середній вік пацієнтів становив $53,5 \pm 10,3$ року (від 38 до 60 років), 50 % – чоловіки. Стадія раку сечового міхура під час первинного звернення – І (pT1N0M0), що зумовило вибір лікувальної тактики всім хворим в обсязі органозберігальної хірургії, а саме трансуретральної резекції сечового міхура. Всі хворі відповідали критеріям для резекції сечового міхура. У всіх пацієнтів після ТУРСМ діагностовано надзвичайно швидке прогресування хвороби – виявлено місцевий рецидив. Це зумовило необхідність видалення сечового міхура та призначення системного цитотоксичного лікування.

Наводимо стислий опис історій хвороб цих чотирьох хворих, у яких, за даними первинного оперативного втручання (ТУРСМ), виявлено плазмодиференційну диференціацію уротеліальної карциноми.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка С. віком 38 років звернулася зі скаргами на гематурію протягом одного місяця. За даними обстеження в обсязі комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної порожнини (ОГП), черевної порожнини (ОЧП) та малого таза (ОМТ), виявлено солітарну екзофітну пухлину розміром 5 см по правій боковій стінці без уретерогідронефрозу (рис. 1А).

Операцію ТУРСМ пацієнтці виконано 10.06.2023 року. За результатами втручання одержали результати ПГД, що свідчили про уротеліальну карциному високого ступеня злоякісності. Пацієнтці рекомендована

радикальна цистектомія, від якої вона відмовилася, бажаючи зберегти сечовий міхур.

Встановлено діагноз інвазивної уротеліальної карциноми високого ступеня злоякісності сечового міхура pT1N0M0 стадія І, стан після ТУРСМ 10.06.2023 року. Рекомендована ТУР «second look» через 8 тижнів. Рецидив гематурії виник у хворої через 1,5 місяця.

У результаті повторного обстеження в обсязі магнітно-резонансної томографії (МРТ) ОМТ (рис. 1Б) та КТ ОГП, ОЧП з контрастом виявлено рецидивну пухлину в ділянці попередньої резекції максимальним розміром 5 см, без ознак віддаленого метастазування.

Для хірургічного гемостазу та верифікації рецидиву 27.07.2023 року виконано повторну ТУРСМ. Діагностовано м'язово-інвазивну уротеліальну карциному з плазмодиференційним варіантом диференціювання (рис. 2).

Рекомендована РЦЕ та системна поліхіміотерапія, від якої пацієнтка відмовилася. Через 2 місяці у хворої діагностовано метастази в легені, ще через місяць, 22.10.2023 року (через 4,5 місяця від первинної ТУРСМ) пацієнтка померла внаслідок прогресування раку.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка В. віком 58 років звернулася зі скаргами на гематурію протягом 1 місяця. За даними обстеження в обсязі МРТ ОМТ (рис. 3А), виявлено утворення сечового міхура, яке могло відповідати VI-RADS 5. Під час КТ ОГП, ОЧП та ОМТ з внутрішньовенним контрастом від 23.07.2024 року виявлено екзофітне утворення розміром 45 мм задньо-нижньої стінки сечового міхура зліва з ознаками фіксованого згустку крові; не виключено трансмуральне поширення, даних про віддалене метастазування немає.

Внаслідок гемотампонади сечового міхура 03.08.2024 року пацієнтці виконано втручання, що передбачало цистоскопію, ліквідацію гемотампонади, ТУР пухлини сечового міхура та інтрамурального відділу лівого сечоводу, стентування лівої нирки.

За даними ПГД, виявлено інвазивну уротеліальну карциному високого ступеня злоякісності з плазмодиференційним варіантом диференціювання без ознак інвазії в м'язовий шар.

Встановлено діагноз: злоякісна новоутворення множинних локалізацій – інвазивна уротеліальна карцинома високого ступеня злоякісності сечового міхура pT1N0M0 стадія І, інвазивна уротеліальна карцинома сечоводу з інвазією власної пластинки pT1N0M0 стадія І; ускладнення – гематурія, гемотампонада сечового міхура; стан після операції 03.08.2024 року – ліквідація гемотампонади, ТУР пухлин сечового міхура та лівого сечоводу; клінічна група 2.

Пацієнтці рекомендовано ТУР «second look» через 8 тижнів для оцінювання показань до радикальної цистектомії. Як і у першій хворій, рецидив гематурії виник через 1,5 місяця від першої ТУРСМ.

У результаті повторного обстеження в обсязі КТ ОГП, ОЧП та ОМТ з контрастним підсиленням виявлено масивну рецидивну м'язово-інвазивну пухлину в ділянці попередньої резекції, що займає майже всю порожнину сечового міхура, без ознак віддаленого метастазування та уретерогідронефрозу на протилежному боці (рис. 3Б).



Рис. 1. Результати томографічного обстеження пацієнтки С. віком 38 років перед першою та другою ТУРСМ.

А: КТ ОМТ від 01.06.2023 року;

Б: МРТ ОМТ від 22.07.2023 року, коли виявлено швидкий локальний рецидив.

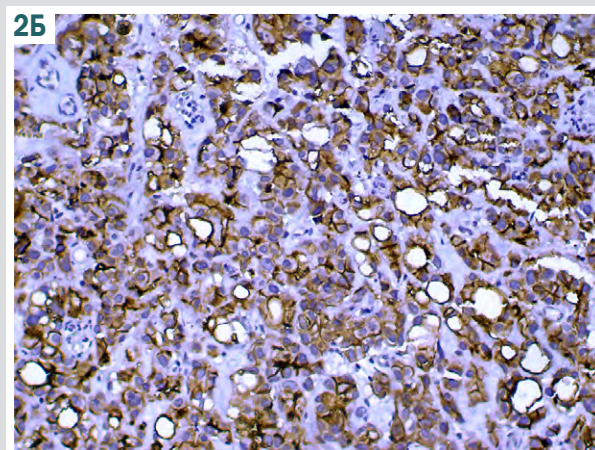
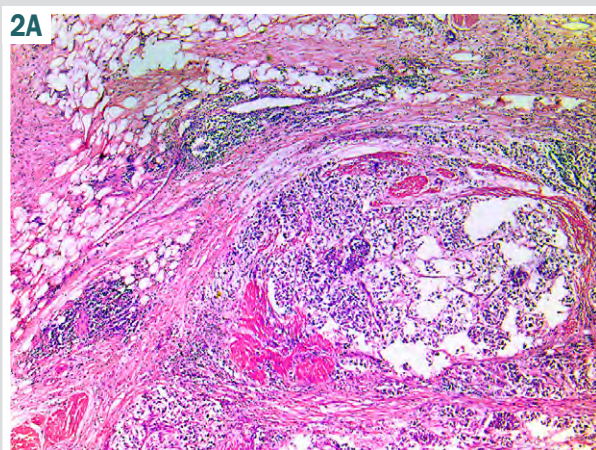


Рис. 2. Інвазивна уротеліальна карцинома високого ступеня злякисності з плазмоцитойдним варіантом диференціювання. **А:** великі поля росту інвазивної уротеліальної карциноми, плазмоцитойдний варіант, гематоксилін та еозин, зб. $\times 100$; **Б:** втрата реакції більшості клітин і фокальна часткова мембранна реакція інвазивної уротеліальної карциноми на E-cadherin, ІГХ-метод з гематоксиліном Меєра, зб. $\times 400$.



Рис. 3. Результати обстеження пацієнтки В. віком 58 років перед першою та другою ТУРСМ.

А: МРТ ОМТ від 25.07.2024 року;

Б: КТ ОГП, ОЧП та ОМТ від 30.09.2024 року.

ТУР (біопсію) пухлини сечового міхура та нефростомію справа пацієнтці проведено 02.10.2024 року за місцем перебування. Надалі вона отримала імунотерапію препаратом пембролізумаб. Паліативну цистектомію виконано 06.11.2024 року.

Внаслідок прогресування раку пацієнтка померла 03.03.2025 року, через 4 місяці після цистектомії та 7 місяців після первинної ТУРСМ.

Після аналізу результатів лікування перших двох хворих, у яких виявлено гістологічну особливість, а

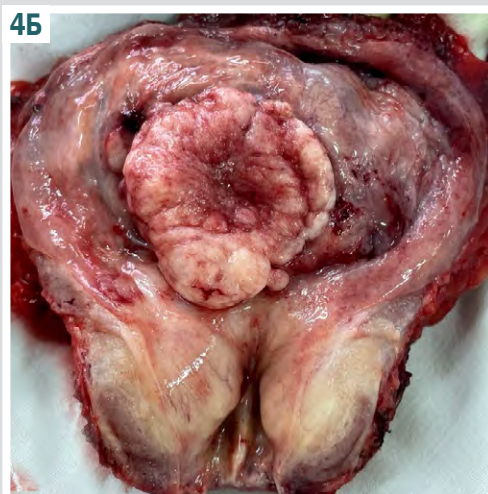
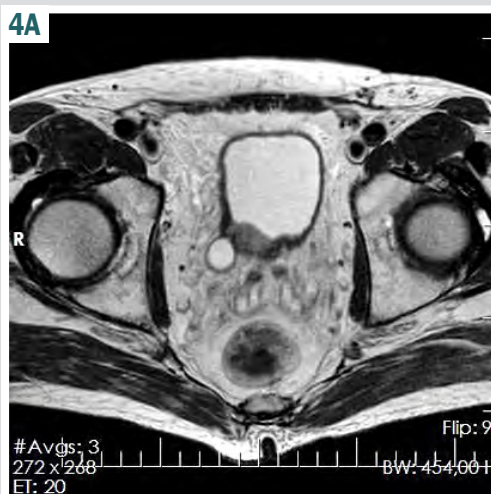


Рис. 4.
МРТ ОМТ пацієнта П. віком 58 років, макро-препарат видаленого сечового міхура.

А: МРТ ОМТ перед РЦЕ від 21.01.2025 року;

Б: видалений сечовий міхур з інфільтративною рецидивною пухлиною в ділянці правого вічка після попередніх ТУРСМ.

саме плазмодіоїдний варіант уротеліальної карциноми (ПВУК) сечового міхура, під час курації наступних пацієнтів, які за результатами біопсії інвазивної пухлини сечового міхура мали елементи ПВУК, дотримувалися тактики негайної радикальної цистектомії без неоад'ювантної поліхімієтерапії.

Клінічний випадок 3. Пацієнту Т. віком 60 років з причин гострої затримки сечі, що виникла 22.10.2024 року, виконано ТУР (біопсію) сечового міхура. Діагностовано неінвазивну папілярну уротеліальну карциному високого ступеня злоскісності (high-grade) сечового міхура, TaN0M0.

Хоча за даними передопераційного КТ-дослідження ОЧП та ОМТ від 13.10.2024 року виявлено ознаки множинних неопластичних утворень задньої та лівої бічної стінок сечового міхура без КТ-ознак вторинного ураження органів, лімфовузлів і кісток скелета, за результатами МРТ ОМТ із контрастним підсиленням від 26.10.2024 року зафіксовано МР-ознаки пухлини стінки сечового міхура VI-RADS 5, mT4aN0M0.

У зв'язку з невідповідністю гістологічного висновку даним МРТ-обстеження, 31.10.2024 року пацієнту виконано повторну ТУРСМ і мультифокальну біопсію сечового міхура. За даними гістологічного дослідження, найбільше пухлинне утворення по лівій стінці містило уротеліальну карциному високого ступеня злоскісності з інвазією у межах підслизового шару та різними гістологічними підтипами диференціації: інвазивна традиційна уротеліальна карцинома – 25 %, мікропапілярна – 5 %, плазмодіоїдна – 20 %, саркоматоїдна – 35 %, уротеліальна карцинома низькодиференційована – 15 %. Край резекції по глибині та ширині містить фрагменти уротеліальної папілярної карциноми високого ступеня злоскісності, тканина м'язового шару сечового міхура – з інвазивним поширенням уротеліальної карциноми високого ступеня злоскісності.

Лапароскопічну радикальну цистпростатектомію з деривацією сечі за Брікером пацієнту виконано 15.12.2024 року. Післяопераційний гістологічний висновок: інвазивна уротеліальна карцинома сечового міхура високого ступеня злоскісності, pT4a pN1 (4/34) pN0 LV1 R0.

У післяопераційному періоді пацієнту призначено ад'ювантну поліхімієтерапію. На час написання статті пацієнт живий, без ознак прогресії раку (термін спостереження становить 15 місяців, після цистектомії минуло 13 місяців).

Клінічний випадок 4. Пацієнт П. віком 58 років через гематурію прооперований за місцем проживання – ТУРСМ виконано 04.10.2024 та 04.02.2025 року. За даними обстежень (МРТ ОМТ, КТ ОГП та ОЧП), на час надходження до Центру урології та онкоурології КЛ «Феофанія» ДУС у пацієнта встановлено діагноз інвазивної уротеліальної карциноми високого ступеня злоскісності сечового міхура pT2N0M0 II ст.; стан після хірургічного лікування – ТУРСМ (04.10.2024) (рис. 4А). Прогресування хвороби виявлено за даними МРТ ОМТ від 21.01.2025 року: місцевий рецидив, припущення про метастази в тазові лімфатичні вузли. Стан після трансуретральної ревізії сечового міхура, біопсії пухлини від 04.02.2025 року. За результатами ПГД, діагностовано інвазивну уротеліальну карциному high-grade з інвазією м'язового шару, плазмодіоїдний варіант (11.02.2025 року); розвиток лімфаденопатії зовнішніх клубових груп з обох боків (КТ від 28.01.2025 року). Виявлено правобічний уретерогідронефроз. Клінічна група 2.

Лапаротомію, радикальну цистектомію з розширеною лімфаденектомією, односторонньою (правобічною) двостовбуровою уретерокутанеостомією пацієнтові виконали 07.03.2025 (рис. 4Б).

Висновок ПГД: первинно-множинний рак – інвазивна уротеліальна карцинома сечового міхура високого ступеня злоскісності, плазмодіоїдний варіант pT3a pN2 (6/20) ENE1 Pn1 LV1 R0; ацинарна аденокарцинома передміхурової залози, Глісон 3 + 3 = 6 (Grade group 1/5); сумарна площа ураження пухлиною ≈ 4 %; pT2 pN0(0/20) LV10 Pn0 SV0 EPE0 R0.

Згідно з рішенням онкологічного консилиуму, пацієнт отримав ад'ювантну поліхімієтерапію, на час написання статті ознаки прогресування хвороби не виявлено (термін спостереження – 15 місяців, після РЦЕ минуло 11 місяців).

У когорті клінічного спостереження, що включала чотирьох пацієнтів, у котрих діагностовано надзви-

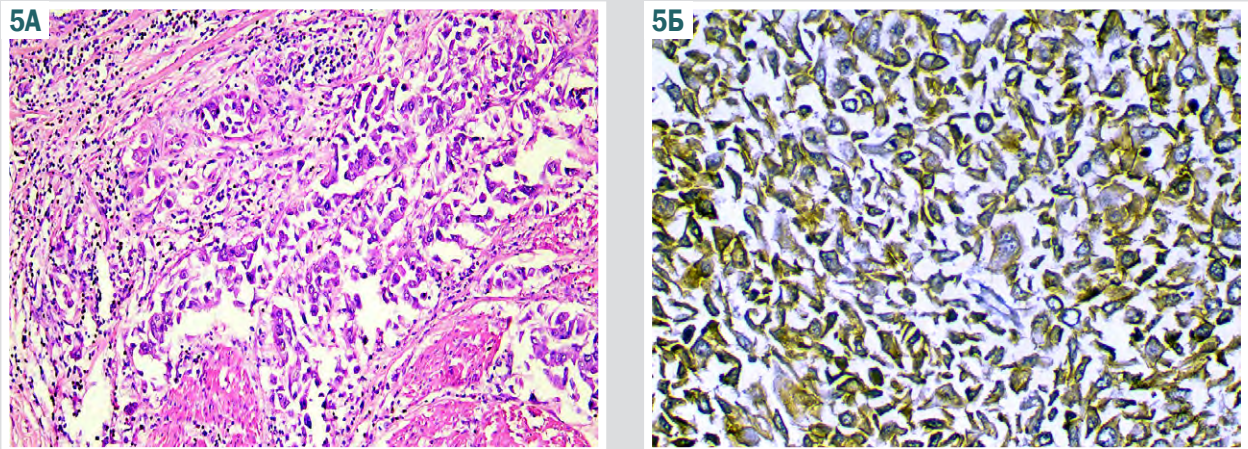


Рис. 5. Уротеліальна інвазивна карцинома високого ступеня злоякісності, плазмоцитоїдний варіант з інвазією у м'язовий шар. А: вrostання пухлини у м'язовий шар сечового міхура, забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 100$; Б: втрата експресії E-cadherin частини клітин пухлини карциноми, ІГХ-метод з гематоксиліном Меєра, зб. $\times 400$.

чайно швидкий локальний рецидив після первинного органозберігального хірургічного лікування в обсязі ТУРСМ і метастатичну прогресію, спільною рисою була наявність плазмоцитоїдного варіанта інвазивної уротеліальної карциноми сечового міхура, за даними ПГД видаленої пухлини. Плазмоцитоїдну диференціацію уротеліальної карциноми виявлено у 20–100 % полях зору (рис. 5).

Друга спільна ознака цих чотирьох хворих – надзвичайно короткий безрецидивна виживаність, що становила 1,5 місяця від первинної операції в обсязі ТУРСМ. Разом із тим, не всім пацієнтам виконано цистектомію. Так, медіана загальної виживаності після органозберігального лікування становила 6 місяців, а після негайної невідкладної цистектомії медіани загальної виживаності не досягнуто. Середній термін спостереження на час написання статті становить 12 місяців без ознак метастатичного прогресування.

Криві Каплана–Меєра загальної, безрецидивної, та виживаності без прогресії хворих на ПБУК та пацієнтів з чистою уротеліальною карциномою без варіантної диференціації наведено на рис. 6. Для всіх трьох параметрів показники виживаності виявилися достовірно гіршими для плазмоцитоїдної уротеліальної карциноми порівняно з чистою уротеліальною карциномою, медіана показників загальної, безрецидивної виживаності та виживаності без прогресії для якої становили 6 місяців ($p = 0,0177$), 1,5 місяця ($p = 0,0067$) та 4,5 місяця ($p = 0,0207$) відповідно. Для чистої уротеліальної карциноми медіана безрецидивної виживаності становила 17 місяців, медіани виживаності без прогресії та загальної виживаності не досягнуто.

Обговорення

Незважаючи на те, що частину хворих на органолокалізований інвазивний уротеліальний рак сечового міхура можна вилікувати шляхом органозберігальної хірургії в комбінації з періопераційною терапією (променева, хіміотерапія) [2,3,5], є фактори, що становлять загрозу життю пацієнта в разі збереження СМ після органозберігального лікування. До таких факторів на-

лежать варіантні форми уротеліального раку сечового міхура, зокрема плазмоцитоїдний [9].

ПБУК – одна з рідкісних гістологічних форм раку, яку виявляють в 1–3 % випадків від усіх інвазивних раків сечового міхура [10,11]. Характеризується агресивним швидким ростом пухлини, що спричиняє раннє віддалене метастазування [12] та низькі показники виживаності [13]. Рідкісність цієї форми РСМ показано у працях різних авторів. Так, за 15 років спостереження за пацієнтами в Hunter New England area (Австралія), що становило майже 1 млн населення, виявлено лише 8 хворих на ПБУК [14]. У нашій когорті хворих на рак сечового міхура частка пацієнтів із ПБУК становила 1,86 % (4 випадки).

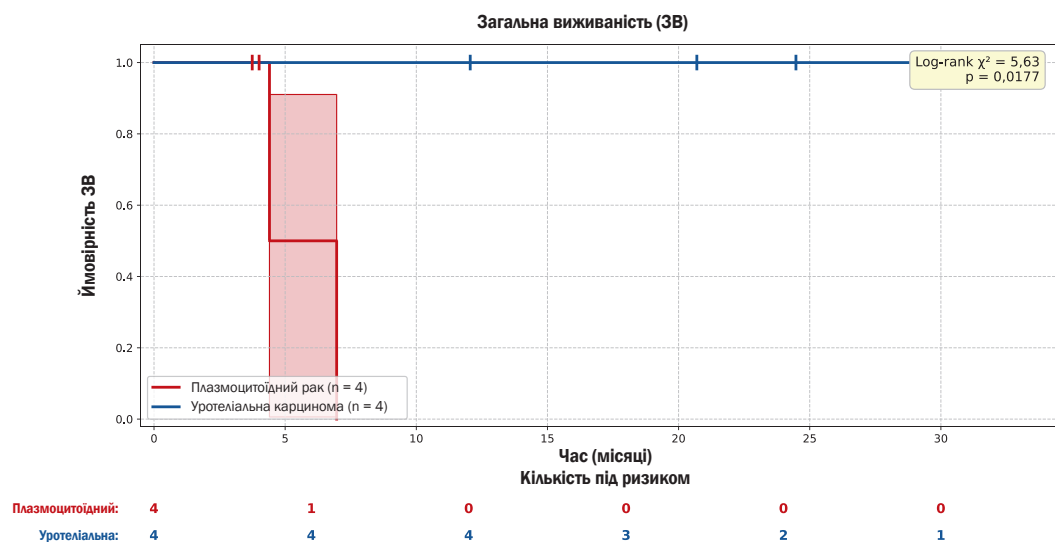
Клінічна агресивна унікальність плазмоцитоїдної уротеліальної карциноми зумовлена особливостями молекулярно-генетичного профілю, що відповідає і за онкогенез ПБУК, морфологію пухлини, агресивний характер розвитку хвороби, і за несприятливий прогноз виживаності.

У результаті ПГД видаленої пухлини у хворих на ПБУК діагностують уротеліальну карциному дифузного плазмоцитоїдного типу. Такі пухлини характеризуються дифузним інфільтративним ростом з окремими роз'єднаними клітинами. Ця характерна роз'єднаність клітин, або втрата клітинної адгезії, що в нормі опосередковується E-кадгеріном, є фактором, яким можна пояснити недостатню когезивність та інфільтративний вигляд плазмоцитоїдної уротеліальної карциноми, що не має чітких меж [15]. Стан клітинної роз'єднаності є морфологічним обґрунтуванням неможливості резекції сечового міхура без ризику місцевого рецидиву.

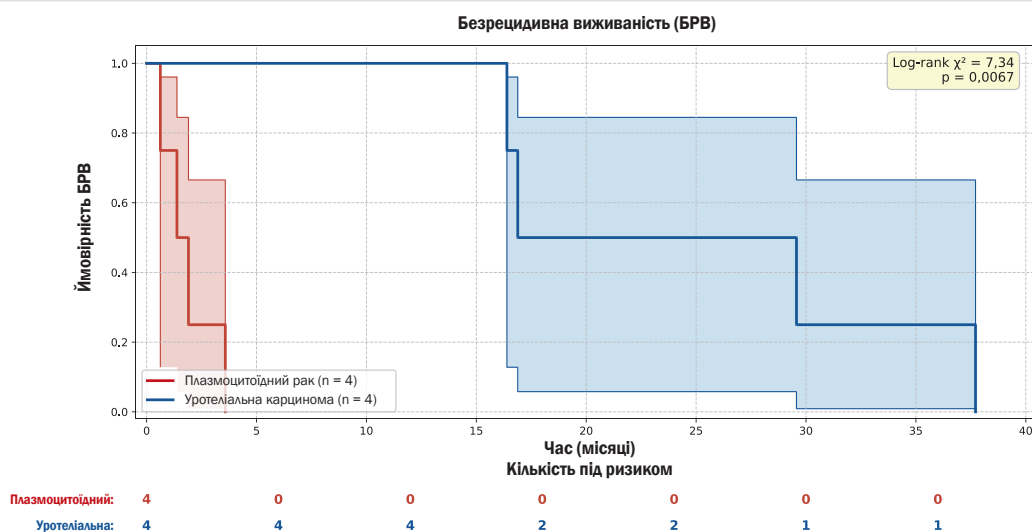
Внутрішньоклітинні вакуолі, що містяться в клітинах плазмоцитоїдної уротеліальної карциноми, можуть надавати їм вигляду перстнеподібних клітин. Іноді ПБУК може бути помилково оцінений як хронічний цистит або плазмцитом, що в окремих випадках ускладнена експресією CD138 [16].

На прикладі 11 хворих на ПБУК A. Lopez-Beltran et al. показали, що архітектурний рисунок такої пухлини варіює від суцільних розширених гнізд із

6A



6Б



6В

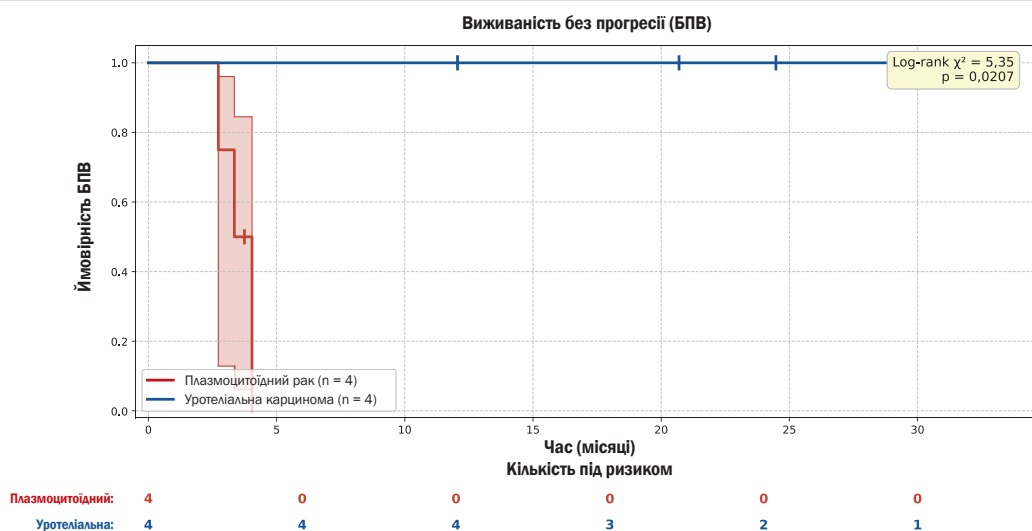


Рис. 6. Криві Каплана–Мейєра загальної виживаності (А), безрецидивної виживаності (Б) та виживаності без прогресії (В) пацієнтів з уротеліальною карциною з плазмоцитоїдним диференціюванням та чистою уротеліальною карциною.

некогезивними клітинами до змішаного солідного та альвеолярного росту; іноді виявляли смугасту дискогезивну архітектуру [16]. За даними гістологічного дослідження, окремі пухлинні клітини мали ексцентрично розташоване ядро та рясну еозинофілну цитоплазму, що нагадувала плазматичні клітини. Більшість неопластичних клітин мали ядра низького або середнього ступеня атипії з випадковим ядерним плеоморфізмом. ІГХ-забарвлення дало змогу встановити, що і плазмоцитоїдна, і пов'язана з нею звичайна уротеліальна карцинома були позитивними на цитокератини 7, 20, AE1/AE3, GATA3 та антиген епітеліальної мембрани [16, 17], негативні на ПСА, CDX2, P63 та Е-кадгерин, а також зафіксовано збільшення проліферативного маркера Ki-67 >50 [18].

У моноцентровому аналізі 52 хворих на ПБУК автори виявили виразні генні мутації у більшості хворих (n = 49). Найпоширеніші з них – мутації *TP53* (n = 30), *TERT* (n = 20) і *CDH1* (n = 18). Експресію HER2 проаналізовано у 18 пацієнтів за допомогою ІГХ-дослідження, у трьох із них зафіксовано підвищену експресію HER2, що підтверджена флуоресцентною гібридизацією *in situ*. Жодна мутація окремого гена не була значущо пов'язана з клінічним результатом, але мутації в мішені рапаміцину (mTOR) у ссавців, включаючи мутації *PIK3CA* та *PIK3R1*, пов'язані з меншою тривалістю виживання (p < 0,05). Внаслідок ПБУК померли 32 пацієнти у середньому через 15 місяців (діапазон – від 1 до 45 місяців). Ці дані підтверджують, що ПБУК є агресивним гістологічним підтипом уротеліального раку сечового міхура, що асоційований з частими соматичними генними мутаціями, які можуть спричиняти його онкогенез та прогресування. Генні мутації шляху mTOR пов'язані з поганим результатом у підгрупі пацієнтів із ПБУК [19].

Fritsche H. M. et al. запропонували теорію, за якою плазмоцитоїдна диференціація при уротеліальному раку може бути пов'язана з втратою Е-кадгерину, тому в більшості таких хворих виявляють м'язово-інвазивну форму раку. В усіх випадках плазмоцитоїдного уротеліального раку препарати видаленої карциноми забарвлені на Е-кадгерин, і в жодному не виявлено його експресію [20].

За результатами дослідження моноцентрової вибірки 49 хворих на ПБУК (середній вік – 62 роки) показано, що в тканині пухлини у більшості хворих не було експресії білка гена ретинобластоми (RB) та Е-кадгерину. Половина хворих померли від ПБУК в середньому через 23 місяці від початку лікування, 19 пацієнтів були живі в середньому через 22 місяці. Автори дійшли висновку, що відсутність експресії Е-кадгерину може лежати в основі чіткого гістологічного вигляду дискоезії, а аномальна функція гена RB може бути асоційована з розвитком ПБУК [10].

Згідно з даними нашого дослідження, для встановлення діагнозу ПБУК достатньо світлової мікроскопії мікропрепарату видаленої пухлини та ІГХ-дообстеження експресії Е-кадгерину. Знання щодо мутацій, які виявлені в тканині ПБУК, за даними наукової літератури, мають важливу наукову цінність, але на практиці ми не вбачаємо ці генетичні дослідження обов'язковими для встановлення патологічного діагнозу плазмоцитоїдної

уротеліальної карциноми як вкрай агресивного підтипу раку сечового міхура.

Оскільки це рідкісна та смертельна пухлина з поганим прогнозом, пацієнтам слід пропонувати ранню радикальну цистектомію. Оскільки чітких країв пухлини немає, резекція сечового міхура завжди є нерадикальною [21]. Це виявлено й у чотирьох випадках, що описали.

За даними A. Lopez-Beltran et al., усі хворі на ПБУК мали стадію раку >pT2, а в 73 % випадків виявлено метастази в лімфатичні вузли. Більшість пацієнтів померли від ПБУК в період від 2 до 11 місяців після встановлення діагнозу [16]. В усіх пацієнтів після ТУРСМ, чий клінічний випадок описали у цій статті, виник швидкий локальний рецидив через 1,5 місяця. Якщо пацієнтові не була виконана негайна цистектомія, медіана загальної виживаності становила 6 місяців. Хворі, яким здійснено РЦЕ, за даними ПГД мали м'язово-інвазивну місцевопоширену лімфогенно-метастатичну форму раку – pT3a-4N1-2M0, що в ад'ювантному режимі потребувало системного лікування. Медіана спостереження за хворими після негайної цистектомії становила 12 місяців.

Системне лікування на основі платини, що передбачало введення карбоплатину та гемцитабіну або карбоплатину, гемцитабіну і паклітакселу, комбінації без платини (наприклад, паклітакселу та гемцитабіну) або навіть монотерапії (наприклад, гемцитабіну), у пацієнтів із ПБУК, які не є кандидатами на цисплатин-вмісну поліхіміотерапію, є методом лікування, що сприяє подовженню строку виживаності [22]. Після цистектомії комбінована терапія на основі платини продовжувала виживаність без прогресування та загальну виживаність [23].

За даними окремих досліджень, не зафіксовано відмінності за виживаністю пацієнтів із плазмоцитоїдним варіантом, які отримували неoad'ювантну хіміотерапію з наступним хірургічним втручанням, та хворими, котрим здійснили тільки хірургічне втручання [24, 25].

Клінічно значуща знахідка полягає в тому, що в пацієнтів із ПБУК після РЦЕ з приводу м'язово-інвазивного РСМ частіше визначали збільшення патологічної стадії («upstaging») порівняно з хворими, які мали «чисту» уротеліальну карциному без варіантних форм (73,8 % проти 52,4 %, p = 0,0244), медіана загальної виживаності становила 28 місяців проти 155 місяців відповідно [26]. У дослідженні, що здійснили, неoad'ювантне лікування лише відтермінувало виконання РЦЕ, й у такий спосіб погіршувало перспективи загальної виживаності.

Отже, плазмоцитоїдний варіант уротеліальної карциноми – агресивний варіант, що пов'язаний із поганим прогнозом. У більшості хворих його виявляють на пізній клінічній стадії [11], або він характеризується раннім поширенням рецидивом після органозберігального хірургічного лікування, як у всіх пацієнтів, котрі залучені до цього дослідження. Радикальна цистектомія має бути негайно запропонована та виконана хворим, у яких за даними гістологічного дослідження біоптатів низькодиференційованого уротеліального м'язово-інвазивного раку СМ виявлено плазмоцитоїдний варіант пухлини.

Висновки

1. Плазмацитоїдний варіант диференціації уротеліальної карциноми є фактором вкрай несприятливого прогнозу виживаності хворих після органозберігально-го лікування раку сечового міхура порівняно з чистою уротеліальною карциномою. Медіана показників загальної, безрецидивної виживаності та виживаності без прогресії для плазмацитоїдної уротеліальної карциноми достовірно гірші та становили 6 місяців ($p = 0,0177$), 1,5 місяця ($p = 0,0067$) та 4,5 місяця ($p = 0,0207$) відповідно.

2. Виявлення плазмацитоїдного варіанта диференціації в біопсії уротеліальної карциноми у хворого на рак сечового міхура зумовлює необхідність максимально швидкої радикальної цистектомії для забезпечення найкращих показників загальної виживаності, що становили в нашому дослідженні 12 місяців після невідкладної цистектомії.

Біоетика

Комісія з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень (КЛ «Феофанія» ДУС) розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших локальних правових актах (протокол від 15.08.2025 року № 8). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 09.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 17.03.2026

Відомості про авторів:

Яковлев П. Г., д-р мед. наук, зав. відділу трансплантації нирки, ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-1767-3231

Роша Л. Г., д-р мед. наук, професор, керівник Центру патологічної анатомії та цитоморфології, КЛ «Феофанія» ДУС, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-1027-1467

Information about the authors:

Yakovlev P. H., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Kidney Transplantation, State Institution "National Scientific Center of Surgery and Transplantation Named after O. O. Shalimov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Roshal L. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Center of Pathological Anatomy and Cytomorphology, Feofaniya Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv.



Павло Яковлев (Pavlo Yakovlev)
Dr.Yakovlev.Urology@gmail.com

References

1. Alfred Witjes J, Max Bruins H, Carrión A, Cathomas R, Compérat E, Efstathiou JA, et al. European Association of Urology Guidelines on

Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *Eur Urol.* 2024;85(1):17-31. doi: [10.1016/j.eururo.2023.08.016](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.016)

2. Flaig TW, Spiess PE, Abern M, Agarwal N, Bangs R, Buayounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(4):216-25. doi: [10.6004/jnccn.2024.0024](https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0024)
3. Hamad J, McCloskey H, Milowsky MI, Royce T, Smith A. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer: a comprehensive review. *Int Braz J Urol.* 2020;46(2):169-84. doi: [10.1590/s1677-5538.ibju.2020.99.01](https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.99.01)
4. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buayounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(3):329-54. doi: [10.6004/jnccn.2020.0011](https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0011)
5. Maarouf AM, Khalil S, Salem EA, ElAdl M, Nawar N, Zaiton F. Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2011;107(10):1605-10. doi: [10.1111/j.1464-410X.2010.09564.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09564.x)
6. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol.* 2022;81(1):75-94. doi: [10.1016/j.eururo.2021.08.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010)
7. Netto GJ, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Urinary Tract Tumors. *Eur Urol.* 2022;82(5):469-82. doi: [10.1016/j.eururo.2022.07.002](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.07.002)
8. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat E, Dimitropoulos K, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. *Eur Urol.* 2025;87(5):582-600. doi: [10.1016/j.eururo.2025.02.019](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.02.019)
9. Soave A, Schmidt S, Dahlem R, Minner S, Engel O, Kluth LA, et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urol Oncol.* 2015;33(1):21.e1-e9. doi: [10.1016/j.urolonc.2014.10.013](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.10.013)
10. Fox MD, Xiao L, Zhang M, Kamat AM, Siefker-Radtke A, Zhang L, et al. Plasmacytoid Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Analysis of 49 Cases. *Am J Clin Pathol.* 2017;147(5):500-6. doi: [10.1093/ajcp/axq029](https://doi.org/10.1093/ajcp/axq029)
11. Benabdallah W, Ben Othmane M, Ouahchi I, Mestiri S, Belkacem O, Bouassida K, et al. Plasmacytoid bladder cancer: a rare case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(5):1885-7. doi: [10.1097/MS9.0000000000000374](https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000374)
12. Shimizu N, Moritoki Y, Katsumi N, Yanase T, Sugino T, Kanemoto K, et al. Plasmacytoid Urothelial Carcinoma of the Bladder That Manifests Disseminated Carcinomatosis of the Bone Marrow: A Case Report of Extremely Rapid Progression. *Case Rep Urol.* 2022;2022:6082700. doi: [10.1155/2022/6082700](https://doi.org/10.1155/2022/6082700)
13. Alshahwan MI, Bin Dukhi MM, Alotaibi SN, Aldarab R, Alhefthi NA, Al Oudah N, et al. Plasmacytoid Variant Urothelial Cell Carcinoma: A Case of a Histological Variant of Urinary Bladder Cancer With Aggressive Behavior. *Cureus.* 2023;15(3):e36278. doi: [10.7759/cureus.36278](https://doi.org/10.7759/cureus.36278)
14. Lockhart K, King S, Grant A, McLeod N, Tiu A. Outcomes of poorly differentiated and plasmacytoid variant bladder urothelial carcinoma. *BJU J Compass.* 2022;3(1):62-7. doi: [10.1002/bco2.108](https://doi.org/10.1002/bco2.108)
15. Lim MG, Adsay NV, Grignon DJ, Osunkoya AO. E-cadherin expression in plasmacytoid, signet ring cell and micropapillary variants of urothelial carcinoma: comparison with usual-type high-grade urothelial carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(2):241-7. doi: [10.1038/modpathol.2010.187](https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.187)
16. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol.* 2009;40(7):1023-8. doi: [10.1016/j.humpath.2009.01.001](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.01.001)
17. Thomas AA, Stephenson AJ, Campbell SC, Jones JS, Hansel DE. Clinicopathologic features and utility of immunohistochemical markers in signet-ring cell adenocarcinoma of the bladder. *Hum Pathol.* 2009;40(1):108-16. doi: [10.1016/j.humpath.2008.06.022](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.06.022)
18. Al-Ahmadie HA, Iyer G, Lee BH, Scott SN, Mehra R, Bagrodia A, et al. Frequent somatic CDH1 loss-of-function mutations in plasmacytoid variant bladder cancer. *Nat Genet.* 2016;48(4):356-8. doi: [10.1038/ng.3503](https://doi.org/10.1038/ng.3503)
19. Zheng L, Chen H, Zhao J, Roy-Chowdhuri S, Kamat AM, Alhalabi O, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder-A clinicopathological and molecular analysis of 52 cases. *Hum Pathol.* 2024;148:1-6. doi: [10.1016/j.humpath.2024.04.012](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.04.012)
20. Fritsche HM, Burger M, Denzinger S, Legal W, Goebel PJ, Hartmann A. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder: histological and clinical features of 5 cases. *J Urol.* 2008;180(5):1923-7. doi: [10.1016/j.juro.2008.07.035](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.07.035)
21. Spinotti AF, Petit T, Elalouf V, Saint F, Petit J. [Signet-ring cell primitive bladder carcinoma: a rare and aggressive tumor]. *Prog Urol.* 2011;21(9):651-3. doi: [10.1016/j.purol.2011.01.001](https://doi.org/10.1016/j.purol.2011.01.001)

22. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):211-4. doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70275-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70275-8)
23. El Ammari JE, Ahsaini M, Riyach O, El Fassi MJ, Farih MH, Hammas N, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder successfully managed with cisplatin and gemcitabine: a case report. *J Med Case Rep*. 2013;7:37. doi: [10.1186/1752-1947-7-37](https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-37)
24. Li Q, Assel M, Benfante NE, Pietzak EJ, Herr HW, Donat M, et al. The Impact of Plasmacytoid Variant Histology on the Survival of Patients with Urothelial Carcinoma of Bladder after Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):104-8. doi: [10.1016/j.euf.2017.06.013](https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.06.013)
25. Campbell RA, Khanna A, Boorjian SA, Knorr J, Cox R, Nicholas M, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Downstaging in Patients With Variant Histology Undergoing Radical Cystectomy. *Clin Genitourin Cancer*. 2024;22(2):157-63.e1. doi: [10.1016/j.clgc.2023.10.006](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2023.10.006)
26. McFadden J, Tachibana I, Adra N, Collins K, Cary C, Koch M, et al. Impact of variant histology on upstaging and survival in patients with nonmuscle invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Urol Oncol*. 2024;42(3):69.e11-69.e16. doi: [10.1016/j.urolonc.2023.12.008](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.12.008)

Кардіальні міксомми з обструкцією камер серця: опис двох клінічних випадків і хірургічна тактика

В. В. Осауленко^{1,2,A,E,F}, В. О. Губка^{1,2,E,F}, К. О. Чмуть^{1,2,A,C,E}, С. Ю. Наконечний^{1,2,B,C,E},
Р. І. Будагов^{1,2,B,C,D}, Ю. М. Авраменко^{1,2,B,C}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Комунальне неприбуткове підприємство «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

трансторакальна
ехокардіографія,
новоутворення
серця,
гемодинамічна
нестабільність,
резекція пухлини,
патогістологічне
дослідження.

Патологія. 2026.
Т. 23, № 1(66).
С. 76-84

Первинні пухлини серця є рідкісною патологією, а міксомми становлять більшість серед доброякісних новоутворень. У поодиноких випадках великі міксомми можуть спричиняти значні внутрішньосерцеві гемодинамічні порушення, що імітують клапанні вади, серцеву недостатність або тромбоемболічні стани. Своєчасна діагностика та правильна хірургічна тактика мають вирішальне значення для запобігання фатальним ускладненням.

Мета роботи – проаналізувати особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів з міксоммами, що спричиняють обструкцію камер серця, та описати власні клінічні спостереження для оцінювання ефективності оперативної тактики.

Матеріали і методи. Наведено два клінічні випадки міксом серця великих розмірів, що зумовлювали обструкцію лівих і правих камер. Здійснили комплексне оцінювання клінічних симптомів, даних інструментальних досліджень (трансторакальної та трансезофагеальної ехокардіографії, КТ-ангіографії) і результатів хірургічного лікування. Патоморфологічну верифікацію діагнозу здійснено шляхом гістологічного дослідження видалених утворень.

Результати. В обох пацієнтів виявлено гігантські міксомми з вираженою обструкцією відтоку крові, що спричиняли тяжку задишку, легенеvu гіпертензію та ознаки застійної серцевої недостатності. Обом пацієнтам виконано успішні оперативні втручання: у першому випадку – міксомма лівого передсердя з пролабуванням у вихідний тракт лівого шлуночка, у другому – багаточасточкова міксомма правого передсердя, що обтурувала гирло нижньої порожнистої вени та правий атріовентрикулярний отвір. Дотримуючись стратегії паралельного штучного кровообігу та індивідуально визначеного доступу, досягли повного видалення пухлин і стабілізації гемодинаміки без післяопераційних ускладнень. Гістологічне дослідження підтвердило доброякісний характер утворень.

Висновки. Кардіальні міксомми великих розмірів, що спричиняють гемодинамічно значущу обструкцію камер серця, можуть призводити до тяжких проявів серцевої недостатності та становити безпосередню загрозу життю. Ехокардіографія – провідний метод діагностики, що дає змогу визначити розташування, розміри та рухливість утворення. Хірургічна резекція з патоморфологічним контролем є методом вибору, оскільки забезпечує високий рівень виживаності та мінімальний ризик рецидиву.

Keywords:

transthoracic
echocardiography,
cardiac neoplasm,
hemodynamic
instability,
tumor resection,
histopathological
examination.

Pathologia.
2026;23(1):76-84

Cardiac myxomas causing chamber obstruction: report of two clinical cases and surgical management

V. V. Osaulenko, V. O. Hubka, K. O. Chmul, S. Yu. Nakonechnyi,
R. I. Budahov, Yu. M. Avramenko

Primary cardiac tumors are rare, and myxomas account for the majority of benign neoplasms. In uncommon cases, large myxomas can cause significant intracardiac hemodynamic disturbances that mimic valvular defects, heart failure, or thromboembolic conditions. Timely diagnosis and appropriate surgical management are essential to prevent life-threatening complications.

Aim. To analyze the features of intracardiac hemodynamics in patients with myxomas causing chamber obstruction and to present own clinical observations for evaluating the effectiveness of surgical tactics.

Materials and methods. Two clinical cases of large cardiac myxomas causing obstruction of the left and right heart chambers are presented. A comprehensive assessment of clinical symptoms, instrumental studies (transthoracic and transesophageal echocardiography, CT angiography), and surgical outcomes was performed. Histopathological verification of the diagnosis was obtained through microscopic examination of the resected tumors.

Results. In both patients, giant myxomas with pronounced outflow obstruction were identified, manifesting with severe dyspnea, pulmonary hypertension, and signs of congestive heart failure. Both patients underwent successful surgery: in the first case – a left atrial myxoma prolapsing into the left ventricular outflow tract, and in the second – a multilobular right atrial myxoma obstructing the inferior vena cava and the right atrioventricular orifice. The use of parallel cardiopulmonary bypass and individually selected surgical access ensured complete tumor excision and stabilization of hemodynamics without postoperative complications. Histopathological examination confirmed the benign nature of the tumors.

Conclusions. Giant cardiac myxomas causing hemodynamically significant chamber obstruction can lead to severe heart failure and pose an immediate threat to life. Echocardiography remains the leading diagnostic method that allows determining the size, location, and mobility of the tumor. Surgical resection with subsequent histopathological verification is the treatment of choice, providing high survival rates and a minimal risk of recurrence.

Новоутворення серця є рідкісними, становлять лише 0,0017–0,02 % випадків у структурі кардіологічної патології. Кардіальні міксомы (КМ) – найпоширеніші доброякісні первинні пухлини серця, що становлять 50 % усіх випадків новоутворень [1,2,3].

КМ походять із примітивних плюрипотентних мезенхімальних стовбурових клітин в овальній ямці й ендокарді серця. Ці клітини можуть утворювати численні мезодермальні лінії, як-от остеобласти, хондроцити, адипоцити, міоцити та судинні клітини [4]. КМ зазвичай виникають поодинокі в лівому передсерді (ЛП) – 75 % випадків, у правому передсерді (ПП) – 10–20 %, у шлуночках серця – 5 % [5]. Більшість пацієнтів – молоді люди, зазвичай віком від 30 до 60 років; серед хворих незначно більше жінок [6].

Щодо клінічного спектра захворювання, то розрізняють обструктивні ускладнення, тромбоемболічні явища та конституційні симптоми залежно від розташування, розміру та рухливості пухлинного утворення. Великі КМ можуть спричинити функціональну атріоventрикулярну клапанну обструкцію, що призводить до застійної серцевої недостатності та легеневої гіпертензії. КМ, що походить зі шлуночка, може призвести до обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ), спричиняючи непритомність і раптову серцеву смерть. Тромбоемболічні явища виникають внаслідок системної емболізації поверхневих тромбів або фрагмента пухлини та можуть призвести до інсульту або ішемічних ускладнень.

З огляду на гетерогенність клінічних симптомів і високий ризик розвитку фатальних ускладнень, необхідні швидка діагностика та лікування, адже це має вирішальне значення для покращення прогнозу та якості життя пацієнтів [7,8].

Ехокардіографія є оптимальним діагностичним методом обстеження пацієнтів, а хірургічна резекція – методом вибору для запобігання виникненню названих ускладнень [9,10].

Мета роботи

Проаналізувати особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів з міксомами, що спричиняють обструкцію камер серця, та описати власні клінічні спостереження для оцінювання ефективності оперативної тактики.

Матеріали і методи дослідження

У цій статті описано два випадки КМ великих розмірів, що спричиняли гемодинамічно значущу обструкцію лівих і правих відділів серця, наведено клінічні особливості та хірургічну тактику ведення пацієнтів.

Комітет дослідницької ради КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР дав дозвіл на здійснення дослідження з дотриманням усіх біоетичних стандартів (протокол від 1 липня 2025 року № 7). Усі пацієнти

підписали інформовану згоду на участь у дослідженні та опрацювання персональних даних, публікацію анонімізованих даних у наукових працях.

Результати

Клінічний випадок 1. Пацієнт В. віком 54 роки звернувся до кардіолога за місцем проживання зі скаргами на задишку у стані спокою, котра посилювалася при мінімальному фізичному навантаженні. Ці симптоми відчував протягом 2 місяців.

Під час ехокардіоскопії в пацієнта виявлено рухоме утворення розмірами 57 × 37 мм, що частково пролабувало в порожнину лівого шлуночка та розширений стовбур легеневої артерії. Пацієнту призначено консультацію кардіохірурга, встановлено діагноз тромбоемболії легеневої артерії з рухомим тромбом лівого шлуночка.

В умовах відділення кардіохірургії КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР виконано повторну трансторакальну ехокардіографію (ТТЕ, *рис. 1*). Виявлено рухоме гіподенсне об'ємне утворення розміром 57 × 23 мм, що прикріплене до середньої третини міжшлуночкової перетинки короткою ніжкою та проходило через стулки мітрального клапана (МК) у порожнину лівого шлуночка з ознаками обструкції ВТЛШ. Крім того, виявлено ознаки перевантаження лівого шлуночка об'ємом (Е/Е' 18,30) та високої легеневої гіпертензії (сistolічний тиск у легеневій артерії 50 мм рт. ст.), збільшення індексу об'ємів ЛП і ПП – 65 мл/м² та 51 мл/м² відповідно.

Припустили виникнення міксомы ЛП, що спричиняла обструкцію лівого атріоventрикулярного отвору та ВТЛШ. Пацієнта госпіталізовано для екстреного оперативного втручання, зважаючи на високий ризик раптової серцевої смерті та системної емболізації. Клінічно визначено виражену задишку у стані спокою та при мінімальному фізичному навантаженні, значні набряки нижніх кінцівок, акцент другого тону над аортою.

Під час рентгенологічного обстеження органів грудної клітки виявлено збагачення легеневого рисунку у прикореневих і нижніх відділах з обох боків, а також розширення тіні серця внаслідок збільшення лівих відділів. Електрокардіограма показала нормальний синусовий ритм. За результатами передопераційної коронарної ангіографії, виявлено незначні дифузні ураження у правій коронарній артерії зі стенозом у середньому сегменті до 40–50 %, не зафіксовано ознаки васкуляризації пухлини. Вентрикулографія не доцільна через потенційний ризик емболії.

Зважаючи на отримані дані, пацієнту рекомендовано оперативне втручання – хірургічне видалення новоутворення ЛП в умовах штучного кровообігу (ШК). Вранці хворий надійшов до операційної.

Під час інтраопераційної трансезофагеальної ехокардіографії (ТЕЕ) з тканинною доплерографією

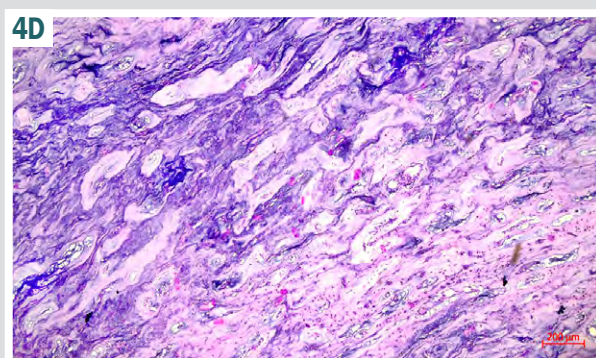
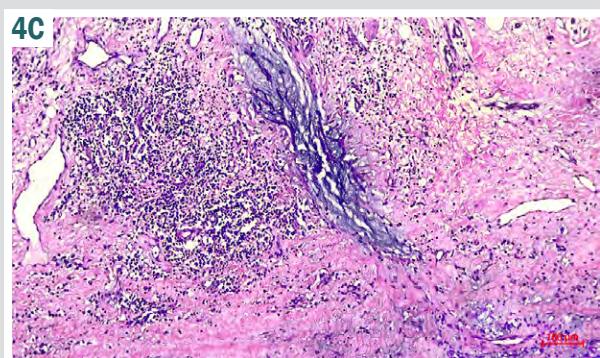
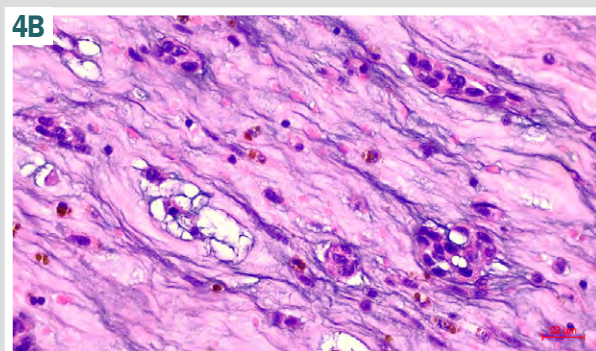
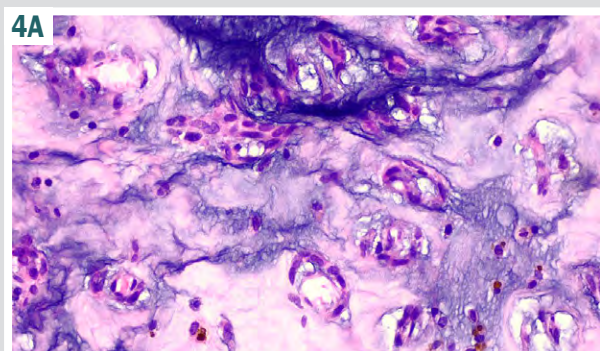
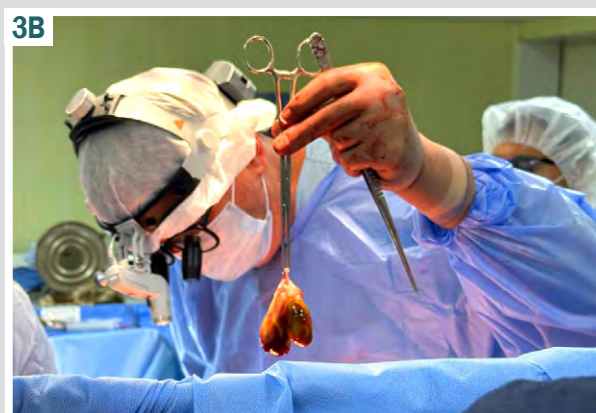
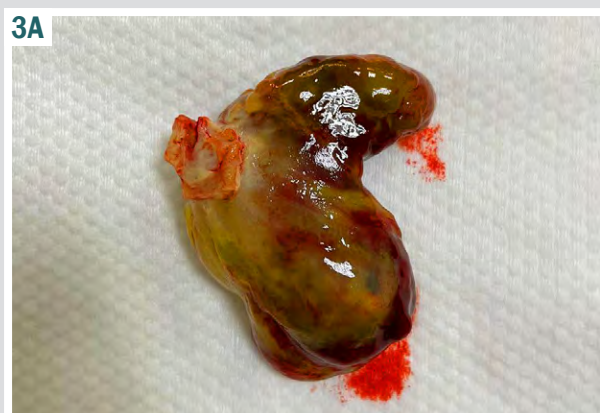
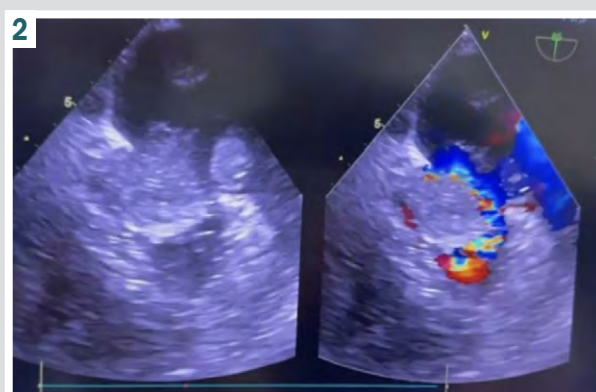


Рис. 1. ТТЕ, апікальна чотирьохкамерна позиція. Рухома однорідна гіпоехогенна маса у ЛП, що прикріплена до міжшлуночкової перетинки та пролабує через МК.

Рис. 2. Інтраопераційна ТТЕ в апікальній п'ятикамерній позиції – рухлива маса ЛП, що призводить до прискорення потоку у ВТЛШ.

Рис. 3. Інтраопераційний вигляд видаленого макропрепарату новоутворення ЛП на ніжці з ділянкою міжпередсердної перетинки, що складався з двох частин.

Рис. 4. Мікроскопічний вигляд видаленої мікоми ЛП. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 40$, $\times 20$, $\times 10$, $\times 5$.

виявлено однорідне та рухоме утворення, що складалося з двох частин та частково пролабувало через МК і спричиняло обструкцію ВТЛШ (рис. 2).

Для доступу до серця виконано повну повздожню серединну стернотомію, паралельного ШК досягнуто за допомогою аортальної та бікавальної канюляції верхньої та нижньої порожнистих вен. Кардіоплегічної зупинки серця досягнуто з використанням холодowego фармакологічного розчину Кустадіол®.

Під час огляду визначено шароподібну форму серця, розширений конус легеневої артерії до 40–42 мм. Розкрито ПП: стулки та фіброзне кільце тристулкового клапана (ТК) не змінені, візуалізовано контур пухлини. З трансептальним доступом до ЛП висічено ділянку міжпередсердної перетинки, з котрої росла пухлина, утворення видалено. Пухлина складалася з двох частин, зовнішній розмір першої – 55 × 25 × 35 мм, другої – 25 × 20 × 30 мм (рис. 3).

Під час подальшої ревізії МК значної дилатації фіброзного кільця не виявлено, проте візуалізовано розщеплення задньої стулки МК, цілісність котрої відновили поодинокими вузловими швами.

Вихід з операції здійснили за стандартом кардіохірургічних втручань. За результатами ТТЕ безпосередньо після завершення основного етапу втручання, підтверджено, що в ЛП немає будь-якої залишкової внутрішньопорожнинної маси та нормальну функцію МК. Час перетискання аорти та штучного кровообігу становив 19 хв та 46 хв відповідно, середній артеріальний тиск підтримували на рівні 70–80 мм рт. ст., досягнуто помірної системної гіпотермії – на рівні 34 °С. Пацієнт екстубований на операційному столі та переведений до відділення інтенсивної терапії для цілодобового моніторингу.

Видалене новоутворення ЛП передано до лабораторії патологічної анатомії клініки. Макроскопічний опис: утворення на ніжці розміром 6,5 × 6,0 × 3,5 см з гладкою поверхнею, желеподібне, сіро-зеленуватого кольору з множинними крововиливками, на розрізі – сіро-зеленуватого кольору з осередками білуватої тканини дещо ущільненої консистенції. Патогістологічне дослідження підтвердило діагноз міксому серця (рис. 4).

Мікроскопічний опис пухлини: тканина представлена проліферацією клітин, що утворюють тяжі, гнізда, тубулоподібні структури, які оточують судини або дифузно розташовані в міксоїдній стромі. Пухлинні клітини мають округлу, овальну, полігональну, веретеноподібну, зірчасту форму з блідими ядрами та світло-рожевою цитоплазмою. Виявлено багатоядерні форми. Визначено численні і свіжі, і застарілі крововиливи з лізованими еритроцитами. У пухлинній тканині виявлено розсіяні численні макрофаги, завантажені гемосидерином, та осередково-дифузну лімфоїдну інфільтрацію. У краю резекції визначено чітку межу між пухлиною та прилеглим міокардом.

Післяопераційний період минув без ускладнень, пацієнта виписано додому у стабільному стані на 10 день без будь-яких симптомів. Контрольні огляди заплановано через 1, 3 і 6 місяців для спостереження та виключення рецидиву.

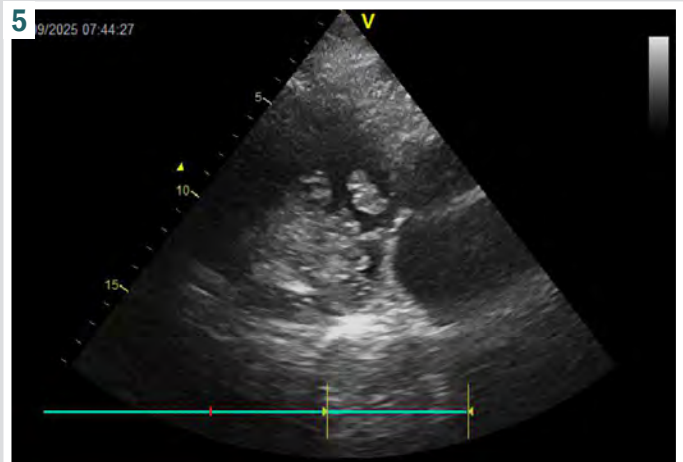


Рис. 5. ТТЕ, чотириохкамерна позиція. Округле багаточасткове новоутворення ПП розмірами 52 × 47 мм, що складається з кількох частин і пролабує через ТК.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка Б. віком 59 років протягом останніх 2 років мала скарги на задишку при мінімальному фізичному навантаженні, виражену слабкість та «перебої» у роботі серця. Під час медичного огляду (через погіршення стану протягом останнього місяця) вперше методом ультразвукової діагностики у порожнині ПП виявлено рухому структуру, що фіксована до гирла нижньої порожнистої вени (НПВ).

Для дообстеження пацієнтку направлено до лікаря-кардіолога клініки. За результатами ехокардіографії, у порожнині ПП визначено додаткове рухоме новоутворення великих розмірів (об'єм до 100 мл), що має багато окремих рухомих часток і фіксоване до гирла НПВ (рис. 5).

За візуалізацією в пацієнтки неможливо виключити часткову (до 50 %) оклюзію правої гілки легеневої артерії. Стан ТК складно оцінити через погану візуалізацію, проте на клапані визначено регургітацію 3 ступеня, діагностовано високу легеневу гіпертензію з систолічним тиском у легеневій артерії 56 мм рт. ст., дилатацію ПП і шлуночка.

Пацієнтку проконсультував кардіохірург, за абсолютними показаннями до екстреного оперативного втручання вона госпіталізована до кардіохірургічного відділення КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

Під час огляду визначено виражену задишку, помірний ціаноз слизових оболонок губ, кінчиків пальців, набряки нижніх кінцівок, розширення верхівкового поштовху у шостому міжребер'ї зліва, розширення меж серця справа. Аускультация дала змогу виявити короткий систолічний шум над мечоподібним відростком, виражений акцент другого тону над легеневою артерією. За результатами передопераційної електрокардіограми, виявлено атипове тріпотіння передсердь із різним ступенем АВ-блокади. Результати інвазивної коронароангіографії показали незначні дифузні ураження передньої міжшлуночкової артерії зі стенозом у середньому сегменті до 30–40 %, тому необхідності у додатковому шунтуванні коронарних артерій не було.

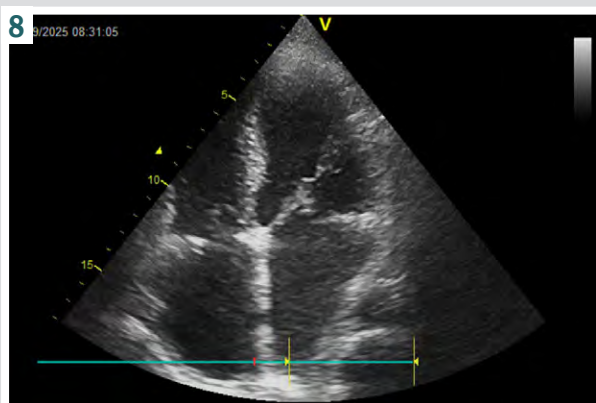
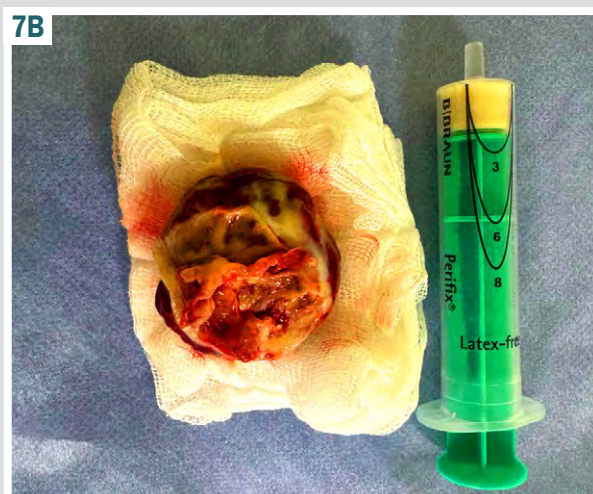
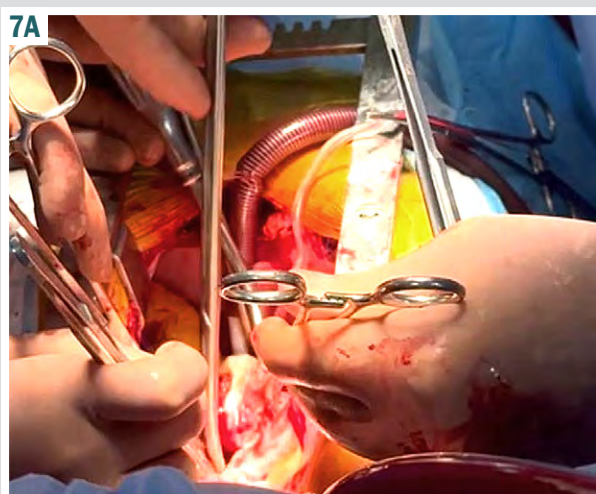
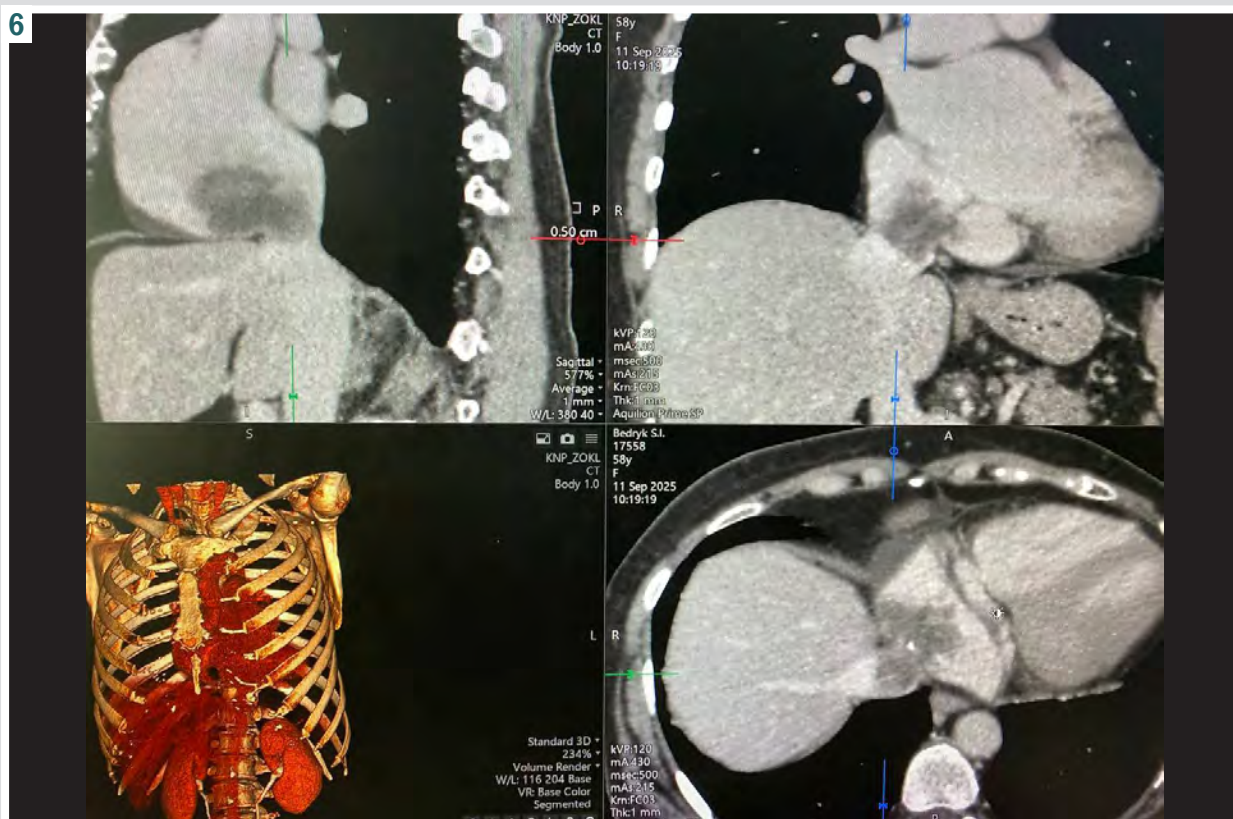


Рис. 6. КТ із внутрішньовенним контрастуванням. Виявлено велику, чітко окреслену овальну гіподенсну масу в ПП.

Рис. 7. Інтраопераційний вигляд новоутворення ПП у формі грона винограду. **А:** новоутворення, що займає ПП; **В:** видалена пухлинна маса.

Рис. 8. ТТЕ, чотирьохкамерна позиція. У післяопераційному періоді у камерах серця внутрішньопорожнинних утворень немає.

Під час комп'ютерної томографії (КТ) грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням підтверджено велике, чітко окреслене, овальне гіподенсне утворення в просвіті ПП у структурі з кальцинатами, що не накопичує контрастну речовину, розміром майже $52 \times 43 \times 54$ мм, пролабує в гирло НПВ до 11 мм (рис. 6).

Утворення поширювалося до основи легеневої артерії з ознаками немасивної тромбоемболії її гілок (індекс Мілера – 1). Консилиум ухвалив рішення про екстрене оперативне втручання у день госпіталізації, пацієнтку прооперовано за життєвими показаннями.

Індукцію наркозу виконано під комбінованою анестезією з застосуванням блокади площини м'яза-розгинача спини (egector spinae plane block) для зниження вираженості післяопераційного болю. Після виконання доступу до серця із застосуванням повної повздовжньої серединної стернотомії отримано судинний доступ на стегні; загальну стегнову вену канюльовано за методикою Сельдингера. Перикард поздовжньо розкрили, на фоні медикаментозної терапії проведено корекцію змін гемодинаміки. Здійснили традиційну канюляцію висхідної аорти та верхньої порожнистої вени. Канюляція НПВ неможлива через переважне розташування пухлини в цій ділянці. Пальпаторно ззовні визначено гігантське новоутворення ПП, візуально визначено об'ємне перевантаження передсердя, тріпотіння передсердь тахі-форми. Через лабільну гемодинаміку вирішено розпочати ШК без канюляції нижньої порожнистої вени. На серці, що працює, без охолодження розкрито ПП: візуалізовано новоутворення, що ззовні виглядало як грона винограду (рис. 7), загальний розмір – $55 \times 45 \times 35$ мм. Встановлено, що утворення фіксоване на ніжці до передньої стінки ПП одразу над гирлом НПВ, обтурує правий атріовентрикулярний отвір і виступає у порожнину правого шлуночка, становлячи 40–50 % простору.

Макропрепарат видаленого новоутворення: пухлина кластероподібної форми, темно-вишневого кольору, желеподібної структури, змішаної щільності. Після видалення новоутворення висічено тканину передсердя разом із ніжкою, після цього зону росту пухлини оброблено діатермокоагуляцією.

Під час подальшої ревізії порожнини передсердя встановлено, що стулки ТК збережені, але фіброзне кільце дилатоване. У трикуспідальну позицію сімома П-подібними швами на прокладках фіксовано жорстке опорне кільце 30 розміру. Надалі для профілактики емболічних ускладнень, зважаючи на порушення серцевого ритму, виконано хірургічне закриття вушок ПП і ЛП. Додатково після розкриття стовбура легеневої артерії за допомогою аспілятора апарата ШК виконано ревізію гирла правої та лівої гілок, тромботичних утворень не виявлено. Міокардіальний електрод підшито до правого шлуночка.

Вихід з операції здійснено стандартно. Тривалість паралельного ШК становила 79 хв. За результатами ТEE після основного етапу операції, не виявлено залишкової маси у порожнинах серця чи значущої патології клапанів. Після медикаментозної терапії гемодинаміка стабілізована. Здійснено гемостаз, ушивання перикарда вузловими швами; в порожни-

ну перикарда та середостіння встановлені дренажі та виконано пошарове відновлення рани груднини. Після додаткової медикаментозної терапії пацієнтку екстубовано на операційному столі; при стабільній гемодинаміці, газах крові, пацієнтку переведено до відділення інтенсивної терапії.

Післяопераційний період відносно стабільний. Явища декомпенсації кровообігу поступово усувалися медикаментозно. Здійснили контрольне ехокардіографічне обстеження, додаткових тіней у порожнині правої та лівої камер серця не виявлено, клапани функціонували нормально, визначено залишкову мінімальну трикуспідальну регургітацію (рис. 8).

Діагноз міксоми серця підтверджено за результатами гістопатологічного дослідження. Пацієнтку виписали у стабільному стані на 11 день після операції.

Обговорення

Міксоми – це мезенхімальні желатиноподібні пухлини, що складаються з клітин, вбудованих у строму, багату на глікозамінолікани. Більшість міксом мають гладку поверхню, хоча майже третина має пухку або ворсинчасту поверхню, що спричиняє високий ризик емболізації [6]. Вони варіюють за розміром – від малих (менше ніж 1 см у діаметрі) до масивних (до 10 см). Морфологія цих утворень також відрізняється: дві третини випадків – ніжкоподібні маси, що можуть проникати через МК або ТК під час систоли, зумовлюючи обструкцію; решта міксом менш мобільні, асоційовані з вищим ризиком емболізації через крихку природу [11].

У наших спостереженнях обидві міксоми – великі утворення (6,5 см і 5,2 см у діаметрі), але мали різну морфологічну будову. Міксома ЛП мала гладку, щільну поверхню та вузьку ніжку, що зумовлювало її значну рухомість і періодичне проникнення через МК під час діастолі з розвитком транзитної обструкції. Міксома ПП характеризувалася більш пухкою структурою з ділянками ворсинчастої поверхні, що прикріплена широкою основою до міжпередсердної перетинки; це спричиняло ризик тромбоутворення та емболізації. Отже, виявлені морфологічні ознаки узгоджуються з даними фахової літератури про зв'язок між типом прикріплення міксом, її рухомістю та гемодинамічними наслідками.

Результати нашого спостереження підтверджують, що клінічні прояви кардіальних міксом безпосередньо залежать від їхньої локалізації, розмірів і ступеня внутрішньосерцевої обструкції. У наведених випадках різні анатомічні варіанти міксом (у лівому та правому передсерддях) зумовили різні гемодинамічні наслідки. Ці дані збігаються з відомостями наукової літератури.

Так, M. L. Silva Júnior et al. повідомили про випадок інсульту як емболічного ускладнення. Встановлено, що емболізації особливо часті при міксомах МК, частіші, ніж при міксомах стінки ЛП через рух клапана під час серцевого циклу [12]. У праці B. Abdelazeem et al. описано випадок із тяжкими обструктивними ускладненнями, що спричинені функціональним мітральним стенозом; у пацієнта діагностовано тяжку легеневу гіпертензію та правобічну серцеву недостатність [9]. Випадок рідкісного розташування

міксоми серця в правому шлуночку, яка перекривала і вхідний, і вихідний такти і поширювалася до основи ЛА, наведено у дослідженні Y. Yasin et al. [13]. У праці K. A. Abdumajidov описано випадок тяжкого перебігу гігантської міксоми правих відділів серця з розвитком глибоких гемодинамічних ускладнень системного та легеневого кровообігу [14].

Порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки при міксомах пов'язані з механічною обструкцією потоку крові під час діастолі або систолі. У разі лівопередсердної локалізації міксом часто імітує мітральний стеноз із формуванням градієнта тиску між передсерддям і шлуночком, а правопередсердна міксом спричиняє порушення венозного повернення, підвищення центрального венозного тиску та застій у великому колі кровообігу. У пацієнтів, чий клінічний випадок описали у межах цього дослідження, виявлено названі патофізіологічні механізми, що зумовили різні клінічні симптоми: від задишки та ортопноє до периферичних набряків.

Раптова серцева смерть – найбільш небезпечно ускладнення при міксомах серця. Вона може настати у 15 % пацієнтів, спричинена масивною системою, церебральною або коронарною емболізацією або раптовою обструкцією кровотоку в МК або ТК [15]. Отже, необхідними є рання діагностика та термінове видалення пухлини для запобігання цим небезпечним для життя ускладненням [9, 16].

ТТЕ – оптимальний метод діагностики КМ, що дає змогу оцінити розмір пухлини, місце її прикріплення та потенційне поширення на клапани [6]. Разом із тим, КМ мають різні характеристики щодо розташування, форми, складу та васкуляризації, і це може ускладнити їх диференціацію від інших уражень. Крім того, міксоми серця в рідкісних випадках можуть зазнавати кальцифікації або осифікації. Це може спричинити помилкове трактування даних стандартної ехокардіографії, оскільки вона може імітувати характеристики візуалізації злоякісних пухлин [8].

Отже, ТТЕ може не надавати достатніх діагностичних деталей для нетипових випадків КМ (наприклад, багаточасточкова пухлина у формі грона винограду, що описана в цій статті). Доволі часто ТТЕ необхідно доповнювати додатковими методами візуалізації, як-от ТЕЕ, магнітно-резонансною та комп'ютерною томографією. Зауважимо, що ТТЕ та КТ мають очевидні переваги, оскільки дають змогу встановити точні деталі щодо морфології пухлини, її рухомості, гемодинаміки, кровопостачання та точок прикріплення. Крім того, ці методи зменшують обмеження, які мають інші діагностичні підходи, включаючи інвазивність та опромінення.

Особливо важливим є те, що під час магнітно-резонансної томографії можна вивчити гетерогенну природу міксоми, включаючи ділянки крововиливу, фіброзу та кальцифікації. Цей неінвазивний метод візуалізації покращує передопераційне планування та оцінювання ризиків, формуючи комплексне уявлення про склад пухлини та її потенційний вплив на серцеву функцію [17].

У нашому дослідженні саме поєднання ТТЕ та ТЕЕ дало змогу точно визначити анатомічні особливості пухлин і ступінь обструкції потоків крові. У першому випадку під час ехокардіографії виявлено масу з чіт-

кими контурами, що пролабувала через МК у систолу та спричиняла динамічну обструкцію ВТЛШ. У другому випадку під час ТЕЕ виявлено пухлину ПП, що обтурувала гирло НПВ, – зміни, які могли бути не зафіксовані при лише трансторакальному дослідженні. За результатами КТ підтверджено розміри і форму утворень та уточнено їхній зв'язок зі стінками передсердь, що визначило вибір хірургічного доступу. Наведені дані збігаються з відомостями наукової літератури щодо необхідності комплексного використання методів візуалізації для точного передопераційного оцінювання та мінімізації ризику ускладнень.

Гіпермобільність утворення з гемодинамічним впливом – дуже термінове показання до хірургічного втручання для уникнення емболізації. Показано, що хірургічна резекція є методом вибору для лікування міксоми, асоційована з низькою захворюваністю і смертністю. Віддалена смертність (>30 днів) становила 11,5 % випадків, без внутрішньолікарняної смертності, за даними дослідження за участю 131 пацієнта, а середня виживаність становила $130,6 \pm 4,5$ місяця [18].

Оптимальна тактика хірургічного лікування, що застосована у пацієнтів, залучених до нашого дослідження, сприяла позитивним результатам втручання в обох клінічних випадках, незважаючи на тяжкість вихідного стану та ступінь гемодинамічних порушень. Інтраопераційну тактику та техніку виконання етапів невідкладної операції обрано, враховуючи клінічну ситуацію, особливості анатомічної будови пухлин та їхнє розташування. Обидва описані втручання виконано з використанням серединної стернотомії, штучного кровообігу та гіпотермії, завдяки чому пухлини повністю видалено та досягнуто стабільної післяопераційної гемодинаміки. В обох випадках ранній післяопераційний період минув без ускладнень, що підтверджує ефективність обраної стратегії.

Зауважимо, що у поодиноких випадках правобічної локалізації міксом додаткову роль відіграють параметри венозного повернення та тривалість штучного кровообігу, які слід враховувати під час планування операції.

Отже, описані клінічні випадки підтверджують можливість адекватного виконання таких втручання за умови вибору правильної тактики хірургічного лікування, зокрема стратегії серця, яке працює. Обидва пацієнти виписані з нормалізацією внутрішньосерцевих потоків, за даними контрольної ехокардіографії.

Патогістологічне дослідження необхідне для остаточної верифікації діагнозу міксоми серця та її диференціації від злоякісних новоутворень, оскільки лише за допомогою методів візуалізації неможливо виключити злоякісність [19].

Частота рецидивів після хірургічного видалення становить 2–5 % у спорадичних випадках і 12–22 % у сімейних випадках [6].

В окремих працях описано мінімальні маніпуляції з пухлиною, ексцизію з адекватними краями та ретельну перевірку всіх камер серця як важливі заходи для запобігання рецидиву пухлин. Під час обох операцій ми ретельно перевірили усю порожнину ПП та ЛП, повністю видалили пухлину та її ніжку з обробленням зони росту діатермокоагуляцією, щоб не залишити елементів пухлини і не спричинити емболізацію або рецидив.

Крім того, для профілактики рецидивів рекомендовано здійснювати контрольне обстеження кожні 6 місяців протягом чотирьох років після хірургічної резекції, зокрема ехокардіографію [20].

У ранньому післяопераційному періоді не зафіксовано рецидиву, і це підтверджує правильність обраної тактики. Отже, комплексне ехокардіографічне оцінювання й індивідуалізований підхід до вибору оперативного доступу є ключовими чинниками успішного лікування міксом серця, що спричиняють внутрішньосерцеву обструкцію.

Висновки

1. Клінічний перебіг кардіальних міксом визначається їхньою анатомічною локалізацією та морфологічними особливостями, що безпосередньо впливають на характер внутрішньосерцевих порушень кровообігу. В описаних клінічних випадках лівопередсердна міксома імітувала мітральний стеноз, а правопередсердна спричиняла утруднення венозного повернення.

2. Ехокардіографія є основним методом діагностики, однак поєднання трансторакальної та трансезофагеальної ехокардіографії є оптимальним для точного визначення локалізації пухлини, ступеня обструкції та вибору хірургічного доступу. Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія забезпечують додаткову просторову деталізацію, важливу для передопераційного планування.

3. Радикальна хірургічна резекція в умовах штучного кровообігу забезпечує повне усунення гемодинамічних порушень і запобігає рецидиву. Вибір оптимального доступу має ґрунтуватися на передопераційному оцінюванні анатомії пухлини, її прикріплення та рухомості.

4. Своєчасна візуалізація, адекватне планування операції та морфологічна верифікація – ключові чинники сприятливого прогнозу при міксомах серця з ознаками внутрішньосерцевої обструкції.

Перспективи подальших досліджень передбачають удосконалення діагностичних критеріїв і прогнозування гемодинамічних ускладнень при міксомах серця з використанням сучасних методів візуалізації. Доцільним є створення реєстру клінічних випадків для узагальнення досвіду, порівняння ефективності різних хірургічних підходів та оцінювання віддалених результатів лікування.

Подяки

У процесі підготовки наукової статті відповідно до вимог журналу «Патологія» автори використали інструменти штучного інтелекту для коректного оформлення бібліографічного списку у стилі Vancouver. Для цього застосовано сучасну мовну модель ChatGPT (версія GPT-5-turbo), що розроблена компанією OpenAI. Використаний запит: «Оформи цей список літератури у стилі Vancouver». Звернення до моделі здійснили через платформу GPTOnline.ai – україномовний інтерфейс для роботи з ChatGPT, орієнтований на потреби науковців, викладачів і студентів.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.10.2025

Після доопрацювання / Revised: 17.12.2025

Схвалено до друку / Accepted: 26.12.2025

Відомості про авторів:

Осауленко В. В., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; зав. відділення кардіохірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-0373-1046

Губка В. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-хірург судинний для надання цілодобової екстреної медичної допомоги відділення судинної та ендovasкулярної хірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8476-6040

Чмуть К. О., PhD, асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-хірург серцево-судинний для надання цілодобової екстреної медичної допомоги відділення кардіохірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3387-6394

Наконечний С. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар ультразвукової діагностики серця, лікар-кардіолог, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1087-9659

Будагов Р. І., старший лаборант кафедри госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-інтерн з хірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1035-3227

Авраменко Ю. М., канд. мед. наук, лікар-патологоанатом, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-6827-3001

Information about the authors:

Osaulyenko V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hubka V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Chmulyk K. O., MD, PhD, Assistant at the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Nakonechnyi S. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Budagov R. I., Senior Laboratory Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Avramenko Yu. M., MD, PhD, Pathologist, Municipal Nonprofit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital of Zaporizhzhia Regional Council", Ukraine.



Расим Будагов (Rasim Budagov)
budagov.rasim@gmail.com

References

1. Bussmann B, Shabbir A, Stirrup J. Giant left atrial myxoma with mitral valve orifice obstruction. Eur Heart J Case Rep. 2022;6(3):ytac103. doi: 10.1093/ehjcr/ytac103
2. Hibatouallah H, Mehssani Z, Sayah R, Fellat R, Fellat N. Giant right atrial Myxoma associated with acute coronary syndrome. Oxf Med Case Reports. 2026;2026(1):omaf193. doi: 10.1093/omcr/omaf193

3. Koritnik P, Pavsic N, Bervar M, Prokselj K. Echocardiographic characteristics of cardiac myxoma. *Eur Heart J*. 2021;42(Suppl 1):ehab724.0146. doi: [10.1093/eurheartj/ehab724.0146](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.0146)
4. Scalise M, Torella M, Marino F, Ravo M, Giurato G, Vicinanza C, et al. Atrial myxomas arise from multipotent cardiac stem cells. *Eur Heart J*. 2020;41(45):4332-45. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa156](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa156)
5. Jaravaza DR, Lalla U, Zaharie SD, de Jager LJ. Unusual presentation of atrial myxoma: a case report and review of the literature. *Am J Med Case Rep*. 2021;22:e931437. doi: [10.12659/AJCR.931437](https://doi.org/10.12659/AJCR.931437)
6. D'Anna C, Villani A, Ammirati A, Francalanci P, Ragni L, Cecconi G, et al. New Onset Cardiac Murmur and Exertional Dyspnea in an Apparently Healthy Child: A Rare Localization of Obstructive Myxoma in the Right Ventricle Outflow Tract without Pulmonary Embolization-A Case Report and Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):12888. doi: [10.3390/ijerph191912888](https://doi.org/10.3390/ijerph191912888)
7. Oktaviano YH, Saputra P, Arnindita JN, Afgriyuspita LS, Kurniawan RB, Pasahari D, et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of cardiac myxoma: a meta-analysis of worldwide experience. *Eur J Surg Oncol*. 2023;50(2):107940. doi: [10.1016/j.ejso.2023.107940](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107940)
8. Griborio-Guzman AG, Aseyev OI, Shah H, Sadreddini M. Cardiac myxomas: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart*. 2022;108(11):827-33. doi: [10.1136/heartjnl-2021-319479](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319479)
9. Abdelazeem B, Khan H, Changezi H, Munir A. A giant left atrial myxoma causing mitral valve pseudostenosis – a mimicker. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(4):523-7. doi: [10.1080/20009666.2021.1930867](https://doi.org/10.1080/20009666.2021.1930867)
10. Bahloul A, Sarraz H, Kammoun Y, Charfeddine S, Gueldich M, Dammak A, et al. Giant left atrial myxoma with mitral valve obstruction. *J Cardiovasc Echogr*. 2021;31(2):110-2. doi: [10.4103/jcecho.jcecho_111_20](https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_111_20)
11. Islam AK. Cardiac myxomas: a narrative review. *World J Cardiol*. 2022;14(4):206-19. doi: [10.4330/wjc.v14.i4.206](https://doi.org/10.4330/wjc.v14.i4.206)
12. Silva Júnior ML, Albuquerque TE, Melo ES. Giant atrial myxoma leading to stroke. *Med J Aust*. 2021;215(6):258-258.e1. doi: [10.5694/mja2.51231](https://doi.org/10.5694/mja2.51231)
13. Yasin Y, Darwazah AK, Rajabi I, Al-Ali FH, Subhi R, Hasani A, et al. Large ventricular myxoma causing inflow and outflow obstruction of the right ventricle; A Case Report. *J Cardiothorac Surg*. 2024;19(1):540. doi: [10.1186/s13019-024-03056-4](https://doi.org/10.1186/s13019-024-03056-4)
14. Abdumajidov K, Buranov K. Giant myxoma of the right sections of the heart obstructing the inferior vena cava: A case report. *Heart Vessel Transpl*. 2023;7(4):382. doi: [10.24969/hvt.2023.405](https://doi.org/10.24969/hvt.2023.405)
15. Hasan M, Abdelmaseih R, Faluk M, Chacko J, Nasser H. Atrial myxoma, a rare cause of sudden cardiac death: a case report and review of literature. *Cureus*. 2020;12(1):e6704. doi: [10.7759/cureus.6704](https://doi.org/10.7759/cureus.6704)
16. Dęrgel M, Gofus J, Smolák P, Stejskal V, Hanke I, Matějka J, et al. Surgical treatment of primary cardiac tumors: 20-year single-center experience. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2022;19(1):36-40. doi: [10.5114/kitp.2022.114553](https://doi.org/10.5114/kitp.2022.114553)
17. Yin Y, Deng J, Liu Y, Zheng J, Zhang Y, Bai Q, et al. Two cases of atrial myxoma with calcification and ossification as the main features. *J Cardiothorac Surg*. 2024;19(1):388. doi: [10.1186/s13019-024-02876-8](https://doi.org/10.1186/s13019-024-02876-8)
18. Kuplay H, Kurç E, Mete EM, Kuş Z, Bayer Erdoğan S, Akansel S, et al. Early and late results in surgical excision of primary cardiac tumors: our single-institution experience. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2018;26(2):177-82. doi: [10.5606/tgkdc.dergisi.2018.14985](https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2018.14985)
19. Lu C, Yang P, Hu J. Giant right ventricular myxoma presenting as right heart failure with systemic congestion: a rare case report. *BMC Surg*. 2021;21(1):64. doi: [10.1186/s12893-020-00977-4](https://doi.org/10.1186/s12893-020-00977-4)
20. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E, Moris D, Athanasiou A, Kyrzopoulos S, et al. Atrial myxoma mimicking mitral stenosis. *Cardiol Res*. 2017;8(3):128-30. doi: [10.14740/cr558w](https://doi.org/10.14740/cr558w)

Ураження шлунково-кишкового тракту при системному мастоцитозі: клінічний випадок

Я. С. Березницький^{1,2,A,F}, О. В. Сімонова^{2,C,D,E}, Т. Й. Бойко^{2,C,D,E}, Г. В. Тузко^{2,C,D,E},
Г. С. Лапсарь^{3,B,D}, С. А. Сімонова^{1,B,C}

¹Дніпровський державний медичний університет, Україна, ²ТОВ «Медичний центр «Гарвіс», м. Дніпро, Україна,

³ТОВ «CSD LAB», м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Мастоцитоз – група рідкісних гетерогенних захворювань, що зумовлені надмірним ростом і накопиченням тучних клітин у різних органах і системах. Діагностика мастоцитозу з ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є складним завданням, оскільки симптоми часто нагадують інші, поширеніші захворювання.

Мета роботи – описати проблеми діагностики системного мастоцитозу з ураженням ШКТ на прикладі клінічного випадку.

Матеріали і методи. Наведено власне клінічне спостереження пацієнта віком 57 років. Хворий звернувся зі скаргами на періодичний метеоризм, діарею, дискомфорт у лівій здухвинній ділянці, дефіцит маси тіла, періодичні прояви депресії легкого ступеня.

Результати. Під час ендоскопічного дослідження в товстій кишці виявлено множинні білуваті бляшкоподібні утворення неясного генезу, не патогномонічні для інших захворювань товстої кишки. За допомогою гістологічного та імуногістохімічного досліджень біоптатів товстої кишки виявлено головний і другорядний критерії, що стали підставою для встановлення діагнозу системного мастоцитозу з ураженням ШКТ. Діагноз у цьому клінічному випадку підтверджувало також підвищення рівня сироваткової триптази.

Висновки. Системний мастоцитоз з ураженням ШКТ є складним для діагностики захворюванням, що істотно погіршує якість життя пацієнтів. Окремі його форми у разі прогресування можуть загрожувати життю, що зумовлює необхідність ретельного моніторингу стану хворого та контролю лабораторних показників. Кваліфікована медична допомога хворим на системний мастоцитоз, зокрема з ураженням ШКТ, потребує мультидисциплінарної команди фахівців: гастроентеролога, ендоскопіста, гематолога, патоморфолога. Рання і своєчасна діагностика системного мастоцитозу важлива не тільки для полегшення симптомів захворювання, але й для уповільнення його прогресування.

Ключові слова:

тучні клітини, системний мастоцитоз, ураження шлунково-кишкового тракту при системному мастоцитозі, ендоскопічна діагностика, гістологічна діагностика.

Патологія. 2026.
Т. 23, № 1(66).
С. 85-90

Gastrointestinal tract involvement in systemic mastocytosis: a clinical case

Ya. S. Bereznyskyi, O. V. Simonova, T. Y. Boiko, H. V. Tuzko, H. S. Lapsar, S. A. Simonova

Mastocytosis is a group of rare heterogeneous diseases caused by excessive proliferation and accumulation of mast cells in various organs and systems. Diagnosis of mastocytosis with gastrointestinal tract involvement is a difficult task, since the symptoms often resemble other, more common diseases.

The aim of the study is to describe the problems of diagnosing systemic mastocytosis with gastrointestinal involvement based on a clinical case.

Materials and methods. The clinical observation of a 57-year-old patient who complained of periodic flatulence, diarrhea, discomfort in the left iliac region, weight loss, periodic manifestations of mild depression is presented.

Results. Endoscopic examination of the colon revealed multiple whitish plaque-like formations of unclear origin, not pathognomonic for other diseases of the colon. Histological and immunohistochemical studies of colon biopsies revealed the major and minor criteria that allowed the diagnosis of systemic mastocytosis with gastrointestinal involvement. An elevated serum tryptase level further supported the diagnosis of systemic mastocytosis in this patient.

Conclusions. Systemic mastocytosis with gastrointestinal involvement is difficult to diagnose, significantly impairs patients' quality of life, and some of its forms can be life-threatening as they progress, therefore requiring careful clinical follow-up and laboratory monitoring. Qualified medical care for patients with systemic mastocytosis, including those with gastrointestinal involvement, requires a multidisciplinary team of specialists with the participation of a gastroenterologist, endoscopist, hematologist, and pathologist. Early and timely diagnosis of systemic mastocytosis is important not only for the symptom control, but also for slowing the progression of the disease.

Keywords:

mast cells, systemic mastocytosis, gastrointestinal tract lesion in systemic mastocytosis, endoscopic, histological diagnosis.

Pathologia.
2026;23(1):85-90

Мастоцитоз – група рідкісних захворювань, що зумовлені надмірним ростом і накопиченням тучних клітин (ТК) у різних органах і системах [1,2,3]. Поняття мастоцитоз об'єднує групу клінічно та патологічно гетерогенних розладів. За класифікацією ВООЗ, розрізняють три основні форми захворювання: шкірний мастоцитоз, системний мастоцитоз (СМ) з ураженням одного або кількох екстрадермальних органів і систем, зокрема шлунково-кишкового тракту (ШКТ), і саркому тучних клітин [2,4].

Шкірний мастоцитоз зазвичай діагностують у дітей, він характеризується спонтанною регресією впродовж дитячого віку [3,5]. СМ – агресивніша форма захворювання, що переважно виникає у дорослих і не має тенденції до регресування [1,6,7]. За характером перебігу розрізняють чотири типи СМ: індолентний, повільного прогресування (smoldering), з асоційованим гематологічним новоутворенням, агресивний [4].

Протягом багатьох років мастоцитоз визначали як рідкісне (орфанне) захворювання з невідомою частотою. За сучасними даними, поширеність СМ серед дорослого населення становить 10–23 випадки на 100 000 населення [3,8]. СМ може виникнути у людей будь-якого віку, але найчастіше захворювання діагностують у дорослих віком понад 50 років, з однаковою частотою серед чоловіків і жінок [1,2,8].

Морфологічним субстратом хвороби є ТК (мастоцити) – багатофункціональні клітини, що походять від мієлоїдної лінії та беруть участь в імунних, запальних та алергічних реакціях [2,3,9]. ТК мають високоафінні рецептори до IgE і синтезують запальні та вазоактивні медіатори (гістамін, цитокіни, протеази) [2,9].

Активізація ТК може відбуватися при різних фізіологічних і патологічних станах через механізми, що опосередковані імуноглобуліном IgE (алергени), або не опосередковані IgE (активуються під дією таких тригерів, як емоційні (стрес) і фізичні (холод, тепло) стимули, їжа, ліки, алкоголь, фізичні вправи, укуси комах, отрути). Після активації ТК стартують клінічні прояви, зумовлені вивільненням медіаторів, що порівнюються з алергічними й анафілактичними реакціями [2,9].

За даними дослідників, у більшості випадків причиною розвитку СМ стають мутації в онкогені KIT (мутацію D816V виявлено у більш ніж 80 % пацієнтів) [2,5,10]. При СМ ураження виникають у різних органах і системах, найчастіше у ШКТ, кістковому мозку, печінці, селезінці та лімфатичних вузлах [9,10].

Шлунково-кишкові симптоми реєструють у 60–80 % пацієнтів із СМ, вони включають болі в животі, нудоту, блювоту, діарею, що в поєднанні з припливами, тахікардією, артеріальною гіпотензією, кропив'янкою, депресією можуть спричинити значне погіршення якості життя. До 50 % пацієнтів із СМ не мають класичних шкірних уражень, що істотно ускладнює своєчасну діагностику СМ [1,2,5,7].

Оскільки прояви СМ не є специфічними та їх визначають при інших поширених захворюваннях ШКТ, виникають певні труднощі під час встановлення діагнозу, а отже лікування і спостереження не можуть бути здійснені своєчасно.

Мета роботи

Описати проблеми діагностики системного мастоцитозу з ураженням ШКТ на прикладі клінічного випадку.

Матеріали і методи дослідження

Описано клінічний випадок СМ з ураженням ШКТ. Наведено дані обстеження пацієнта віком 57 років, якого через скарги на метеоризм, діарею, дискомфорт у лівій здухвинній ділянці, дефіцит маси тіла направили для здійснення ендоскопічного обстеження (гастро- та колоноскопія). Під час ендоскопічного дослідження у товстій кишці виявлено зміни неясного ґенезу, не патогномонічні для інших захворювань товстої кишки. Під час гістологічного та імуногістохімічного досліджень біоптатів товстої кишки встановлено мастоцитоз. Діагноз підтверджено за допомогою визначення рівня триптази в крові.

Пацієнт надав письмову інформовану згоду на використання клінічних даних для наукових цілей і публікацію результатів. Комісія з питань біоетики Дніпровського державного медичного університету схвалила протокол дослідження (протокол від 17.12.2025 року № 33). Згідно з висновком, стаття відповідає всім вимогам морально-етичних норм, викладених у Гельсінській декларації (1964), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, правилам GCP, положенням ВООЗ, Міжнародної ради наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983) та законам України.

Клінічний випадок

Чоловік віком 57 років звернувся до гастроентеролога зі скаргами на періодичний метеоризм, діарею, дискомфорт у лівій здухвинній ділянці, дефіцит маси тіла (зріст – 182 см, маса тіла – 62 кг; індекс маси тіла – 18,11 кг/м²), періодичні прояви депресії (легкого ступеня). Схильність до послаблення випорожнень пацієнт визначає з молодих років. Апендектомію виконано 20 років тому. За місяць до звернення в клініку отримав курс антибіотикотерапії, оскільки в аналізі калу виявлено клібсієли; після лікування випорожнення нормалізувалися на певний період часу. Недостатність маси тіла пацієнт визначає протягом більше ніж 10 років, пов'язує з емоційною лабільністю. Супутні патології: жовчнокам'яна хвороба, артеріальна гіпертензія (2 ст.). З анамнезу життя відомо, що спадковість не обтяжена; має шкідливу звичку – куріння до 10 цигарок на день.

Результати обстеження. Загальний аналіз крові:

Hb – 163 г/л, еритроцити – 5,55 млн/мкл, Ht – 0,471, MCV – 84,9 фл, MCH – 29,4 пг, MCHC – 346 г/л, RDW – 11,9 %, тромбоцити – 1,77 тис/мкл, лейкоцити – 6,82 тис./мкл, пал. – 4 %, сегм. – 51 %, нейтрофіли – 55 %, лімфоцити – 27 %, моноцити – 7 %, еозинофіли – 11 %, нейтрофіли (загальна кількість), абс. – 3,75 тис./мкл, лімфоцити, абс. – 1,84 тис./мкл, моноцити, абс. – 0,48 тис./мкл, еозинофіли – 0,75 тис./мкл, ШОЕ – 2 мм/год. Біохімічне дослідження крові: глюкоза – 6,24 ммоль/л, АлАТ – 56 Од./л, АсАТ – 39 Од./л, ГГТ – 50,5 Од./л,

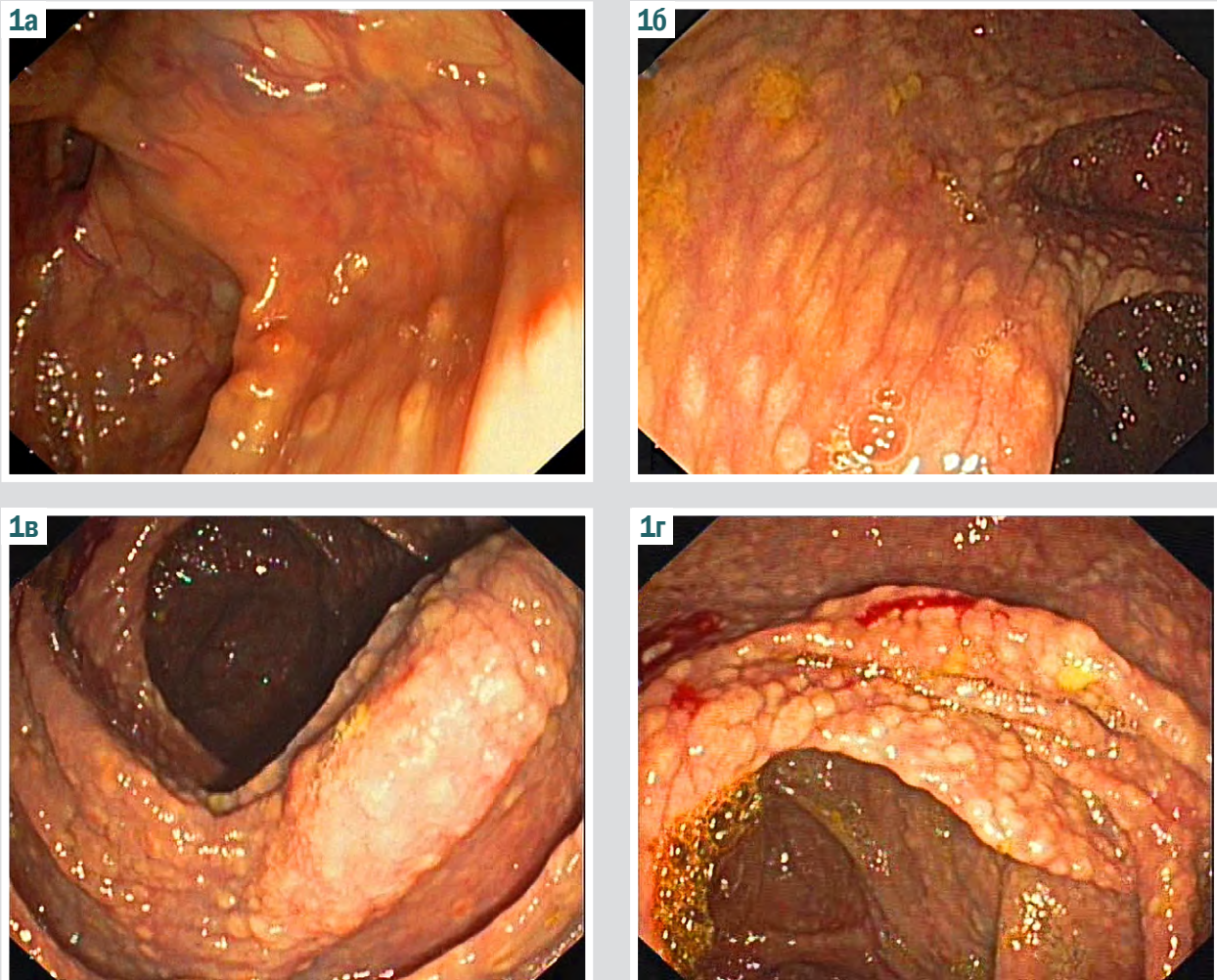


Рис. 1 (а, б, в, г). Ендофотографії слизової оболонки ободової кишки. Поодинокі та множинні дрібні (3–4–5 мм) жовтуваті підвищення пухкої консистенції у висхідному і низхідному відділах ободової кишки.

лужна фосфатаза – 41,3 Од./л, білірубін загальний – 15,3 мкмоль/л, білірубін прямий – 4,5 мкмоль/л, білірубін непрямої – 10,8 мкмоль/л, креатинін – 84,0 мкмоль/л, сечовина – 7,19 мкмоль/л, сечова кислота – 325 мкмоль/л. Копрограма: макроскопічне дослідження – консистенція м'яка, неоформлений, коричневого кольору, каловий нерізкий запах, pH = 5, слизу та крові немає, виявлено залишки неперетравленої їжі в невеликій кількості; мікроскопія – одиничні м'язові волокна, нейтрального жиру немає, одиничні фрагменти перетравленої та неперетравленої рослинної клітковини, крохмаль внутрішньоклітинний не виявлено, крохмалю позаклітинного, слизу, еритроцитів і лейкоцитів немає, яйця глистів та найпростіші не виявлено. Аналіз калу на фекальну еластазу-1 – 235 мкг/г.

Згідно з результатами УЗД органів черевної порожнини, виявлено ЕХО-ознаки помірно виражених дифузних змін печінки та підшлункової залози, діагностовано жовчнокам'яну хворобу (конкремент жовчного міхура).

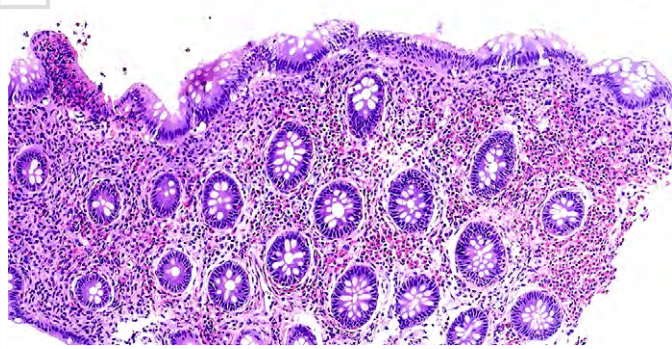
Висновок езофагогастродуоденоскопії: стравохід – без особливостей; шлунок подовжений, складчастість збережена, перистальтика простежується. У шлунку

виявлено помірну кількість секреторної рідини з домішкою жовчі. Слизова оболонка (СО) шлунка у всіх відділах строката, в антральному відділі – помірно осередково гіперемована, осередково витончена. СО дванадцятипалої кишки нерівномірно рожева, складчаста, великий дуоденальний сосочок не збільшений.

За результатами ілеоколоноскопії, СО клубової кишки нерівномірно рожева, з нерівномірним рельєфом. Тонус товстої кишки знижений. Сигмовидний відділ подовжений, із додатковим петлеутворенням, помірною кількістю дивертикулів, різних за розмірами, без явищ запалення в них. СО сліпої кишки, висхідного й поперечного відділів нерівномірно рожева, з множинними дрібними (3–4–5 мм) світло-жовтими підвищеннями пухкої консистенції; аналогічні, але поодинокі утворення зафіксовано в низхідному відділі ободової кишки (рис. 1).

Під час гістологічного дослідження встановлено: в біоптатах із клубової кишки тканина СО тонкокишкового типу не мала ознак порушень загальної гістоархітекtonики. Рівень лімфогістіоплазмодитарної інфільтрації у стромі власної пластинки СО не підвищений, без нейтрофілів. Кількість келихоподібних

2a



2б

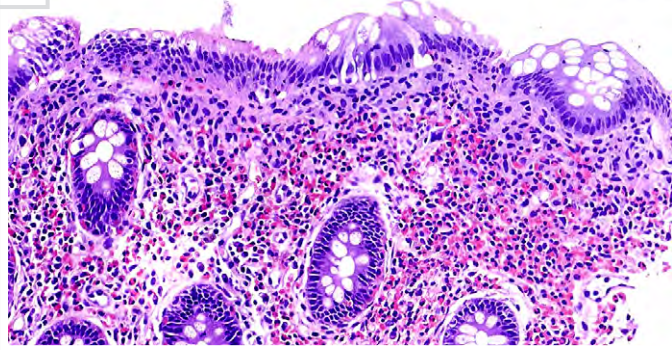
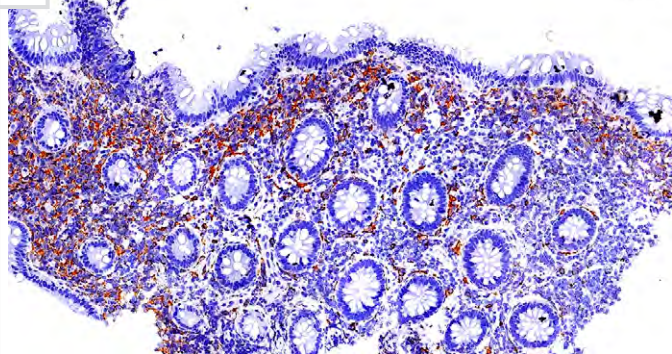


Рис. 2 (а, б). Гістологічний препарат слизової оболонки товстої кишки. Дифузна еозинофільна інфільтрація, а також агрегати мастоцитів у поверхневих відділах строми власної пластинки. Забарвлення гематоксилином та еозином, зб. $\times 20$ (а) та $\times 40$ (б).

3а



3б

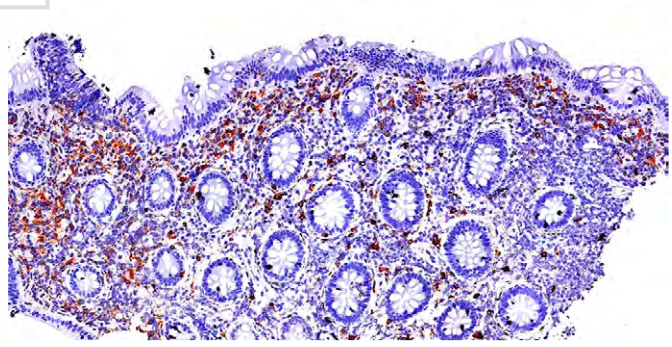


Рис. 3 (а, б). Імуногістохімічне забарвлення на триптазу тучних клітин (а) та CD117 (б). Позитивна реакція в агрегатах мастоцитів у поверхневих відділах строми власної пластинки. Зб. $\times 20$.

клітин не зменшена, секреція не знижена. Кількість інтраепітеліальних лімфоцитів – у межах норми.

У біоптатах зі СО товстої кишки виявлено дифузну еозинофілну інфільтрацію строми власної пластинки, що поширюється на всю товщину власної пластинки, при цьому загальна архітектура слизової змінена мінімально. На окремих ділянках визначено еозинофіли, що дегранулюють. Виявлено фокуси інтраепітеліальної інфільтрації еозинофілами епітелію крипт. У поверхневих відділах власної пластинки СО серед еозинофільної інфільтрації визначено великі (>15 клітин) агрегати мастоцитів, частина з них має веретеноподібну форму та ознаки клітинної атипії, що зафіксована у понад 25 % мастоцитів (рис. 2).

За результатами імуногістохімічного дослідження, описані мастоцити мали позитивну реакцію на триптазу тучних клітин (mast cell tryptase; Diagnostic Biosystems, клон AA1) і маркер CD117 (DAKO, поліклональні), що підтвердило належність цих клітин до мастоцитів (рис. 3 а, б). Рівень сироваткової триптази становив 25 нг/мл.

Отже, здійснили додаткові обстеження, у результаті виявлено і головний, і другорядні критерії, за якими встановлено діагноз: системний мастоцитоз, індолентний перебіг з ураженням шлунково-кишкового тракту; жовчнокам'яна хвороба; дивертикулярна хвороба товстої кишки.

У період погіршення самопочуття хворому призначено симптоматичне лікування: блокатор H2-рецепторів гістаміну (Фамотидин 20 мг двічі на день), панкреоферментні препарати, урсодезоксихолеву кислоту, Дуспаталін. На фоні лікування спостерігали покращення стану хворого, нормалізацію випорожнень і зменшення болю в животі. Показань для циторедуктивної терапії не було.

Хворому рекомендовано динамічне спостереження – контроль загального та біохімічного аналізу крові, УЗД, визначення рівня триптази в крові один раз на рік.

Обговорення

Описаний випадок є цікавим щодо остаточного встановлення клінічного діагнозу. Згідно з даними фахової літератури, ураження ШКТ при СМ визначають у 60–80 % випадків. Найчастіші симптоми – абдомінальний біль, діарея, нудота або блювота, рідше – здуття живота, анорексія, втрата маси тіла. Втім, ці клінічні прояви хвороби не є специфічними і можуть імітувати інші, поширеніші захворювання ШКТ. Це може спричинити встановлення хибного діагнозу, а отже й неефективне лікування. Усе це робить діагностику СМ з ураженням ШКТ особливо складною [1,2,9].

Відомо, що при СМ у 40–50 % пацієнтів виникає виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки, розвиток якої пов'язаний зі збільшенням секреції соляної кислоти, що зумовлений високою продукцією гістаміну, який вивільняється з ТК. Є дані, що в 11 % пацієнтів із СМ виникають шлунково-кишкові кровотечі виразкового ґенезу [1]. В описаному випадку у хворого зафіксовано біль в епігастрії, диспептичні явища, тому пацієнтові виконано езофагогастродуоденоскопію та

виключено кислото залежні хвороби верхніх відділів ШКТ.

Надмірне вивільнення гістаміну при СМ супроводжується також порушеннями перистальтики й моторики ШКТ, що клінічно маніфестує як симптоми диспепсії та діареї. Важливою особливістю є те, що при СМ діарея часто супроводжується припливами, але без потовиділення [1]. Крім того, діарея при СМ також може бути спричинена інфільтрацією СО ТК, що може призвести до патологічних змін і симптомів, схожих на запальні захворювання кишечника. У разі тяжкого перебігу хвороби діарея може бути тривалою, з проявами мальабсорбції, резистентної до терапії [1,11].

Наявність у хворого, клінічний випадок якого описали, діареї, метеоризму, дискомфорту у лівій здухвинній ділянці, зниження маси тіла, доволі тривалий анамнез захворювання потребували виключення синдрому подразненого кишечника з діареєю та органічної патології, що має перебіг під маскою синдрому подразненого кишечника (запальні захворювання кишечника, антибіотикоасоційована діарея, дивертикулярна хвороба товстої кишки, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, целиакія тощо). Отже, для остаточного встановлення діагнозу пацієнтові призначено комплексне обстеження, зокрема колоноскопію.

За даними наукової літератури, при СМ із залученням ШКТ ендоскопічні зміни виявляють у 40–62 % випадків. Поширеною ендоскопічною ознакою є дифузна вузлуватість СО травного каналу (множинні нодулярні утворення), наявність жовтувато-білих бляшкоподібних або гранулярних уражень, дифузні інтестинальні телеангіектазії та/або уртикарні ураження [1,12]. Під час колоноскопії у пацієнта виявлено множинні нодулярні бляшкоподібні утворення світло-жовтого кольору в різних відділах товстої кишки, з яких взято матеріал для біопсії.

За рекомендаціями ВООЗ, для діагностики СМ рекомендовано здійснити біопсію кісткового мозку та/або біопсію ШКТ, особливо товстої кишки [1]. Основною патогномонічною ознакою СМ є багатоосередкове скупчення щільних інфільтратів ТК у різних внутрішніх органах (не менше ніж 15 ТК/кластер), а також виявлення понад 25 % атипичних ТК у кістковому мозку або інших позашкірних органах, включаючи незрілі форми ТК та їхні веретеноподібні або децентралізовані ядра, що часто супроводжується підвищеним вмістом плазматичних клітин та еозинофілів у власній пластинці СО [1,2]. Для підтвердження мастоцитної природи інфільтрату використовують низку гістохімічних (за Гімзою, толудіновим синім) та імуногістохімічних (триптаза мастоцитів, CD117) методів забарвлення. За критеріями ВООЗ, діагноз мастоцитозу ґрунтується на гістологічному виявленні атипичних ТК у зрізї тканини, пов'язаних з мутацією c-kit або з аберантною експресією CD2 та/або CD25, або пов'язаних зі стійким підвищенням рівня триптази в сироватці понад 20 нг/мл [1,5,11].

В описаному клінічному випадку за результатами гістологічного дослідження біоптатів на фоні еозинофільної інфільтрації СО товстої кишки виявлено

великі (>15 клітин) агрегати мастоцитів, частина з яких мала веретеноподібну форму та ознаки клітинної атипії більш ніж у 25 % мастоцитів, що визначають як головний діагностичний критерій мастоцитозу [2,4,5]. Під час імуногістохімічного дослідження в обстеженого пацієнта виявлено позитивну реакцію на триптазу ТК і маркер CD117, що підтвердило належність цих клітин до мастоцитів.

Відомо, що кількість ТК може збільшуватися у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника та при паразитарних інфекціях, запальних захворюваннях кишечника, але вони не утворюють агрегатів із ТК в СО та не експресують CD25 [11,13]. Тому, якщо є припущення про виникнення СМ, під час колоноскопії рекомендовано брати біопсійний матеріал з усіх відділів товстої кишки [14].

СМ також необхідно диференціювати від захворювань, що супроводжуються збільшенням кількості еозинофілів, серед яких найбільш поширеними є запальні захворювання кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона), медикаментозне пошкодження, еозинофільний коліт, харчова алергія та паразитарні інфекції [13,14].

За тяжкістю клінічні симптоми при СМ можуть варіювати від легких до небезпечних для життя [1]. У переважної більшості пацієнтів з ураженням ШКТ клінічний перебіг хвороби повільний, як в описаному випадку.

Тактика спостереження та лікування пацієнтів із СМ ґрунтується суто на індивідуальному підході й залежить від форми захворювання. Один із ключових елементів лікувальної тактики – виключення потенційних тригерів активації ТК [1,2].

Лікування шлунково-кишкових симптомів, пов'язаних з медіаторами ТК, передбачає призначення антимедіаторних засобів (антигістаміни) [9,15]. Як терапію першої лінії при СМ з ураженням ШКТ (виразки, діарея) використовують антагоністи H2-гістамінових рецепторів. У клінічному випадку, що описали у цьому дослідженні, лікування фамотидином виявилось ефективним. У разі резистентного виразкового захворювання зазвичай рекомендують додавати інгібітори протонної помпи як терапію другої лінії, але без припинення прийому H2-блокатора [9].

Крім того, пацієнтам зі шлунково-кишковими проявами СМ, резистентними до антигістамінних препаратів та терапії інгібіторами протонної помпи, показаний прийом кромоліну натрію як стабілізатора ТК [1,7,15]. Окремі пацієнти потребують призначення низьких доз глюкокортикостероїдів [15].

У разі виявлення агресивних підтипів СМ зі значною інфільтрацією ТК у ШКТ, що супроводжується порушенням всмоктування та втратою маси тіла, доцільною є циторедуктивна терапія (інтерферон альфа, IFNα) [1,7,16]. В останнє десятиліття новим перспективним напрямом під час лікування агресивних форм СМ стала таргетна терапія, що спрямована на пригнічення тирозинкінази з застосуванням іматинібу – інгібітора рецептора тирозинкінази [17]. Усім хворим на мастоцитоз необхідне динамічне спостереження за показниками крові, включаючи рівень триптази, один раз на рік [3].

Отже, для остаточного встановлення діагнозу СМ з ураженням ШКТ необхідним є ретельне вивчення анамнезу, оцінювання клінічних даних, здійснення додаткових обстежень, як-от ендоскопії ШКТ із множинними біопсіями, імуногістохімічного дослідження, а також визначення рівня триптази в крові.

Наведений клінічний випадок підтверджує, що діагностика СМ у пацієнтів, у яких переважають шлунково-кишкові симптоми, може бути істотно ускладнена та потребує високої настороженості з боку і клініцистів, і патологоанатомів.

Висновки

1. Системний мастоцитоз з ураженням шлунково-кишкового тракту є складним для діагностики захворюванням, що істотно погіршує якість життя пацієнтів, а окремі його форми у разі прогресування можуть загрожувати життю. Це зумовлює необхідність ретельного моніторингу стану хворого та контролю лабораторних показників.

2. Кваліфікована медична допомога хворим на системний мастоцитоз, зокрема і з ураженням ШКТ, потребує мультидисциплінарної команди фахівців: гастроентеролога, ендоскопіста, гематолога, патоморфолога. Рання та своєчасна діагностика системного мастоцитозу важлива не тільки для полегшення симптомів, але й для уповільнення його прогресування.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 05.01.2026

Після доопрацювання / Revised: 04.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 19.03.2026

Відомості про авторів:

Березницький Я. С., д-р мед. наук, професор каф. хірургії та урології, Дніпровський державний медичний університет, Україна; ТОВ «Медичний центр «Гарвіс», м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1602-8089

Сімонова О. В., канд. мед. наук, лікар-ендоскопіст, старший науковий співробітник, ТОВ «Медичний центр «Гарвіс», м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7954-1333

Бойко Т. Й., канд. мед. наук, лікар-гастроентеролог, старший науковий співробітник, ТОВ «Медичний центр «Гарвіс», м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: 0009-0004-1922-5119

Тузко Г. В., канд. мед. наук, лікар-ендоскопіст, зав. ендоскопічного відділення, ТОВ «Медичний центр «Гарвіс», м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3905-1441

Лапсарь Г. С., лікар-патологоанатом, ТОВ «CSD LAB», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1709-603X

Сімонова С. А., студентка, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7775-2495

Information about the authors:

Bereznytskyi Ya. S., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Surgery and Urology, Dnipro State Medical University; Limited Liability Company "Medical Center "Garvis", Dnipro, Ukraine.

Simonova O. V., MD, PhD, Endoscopist, Limited Liability Company "Medical Center "Garvis", Dnipro, Ukraine.

Boiko T. Y., MD, PhD, Gastroenterologist, Limited Liability Company "Medical Center "Garvis", Dnipro, Ukraine.

Tuzko H. V., MD, PhD, Endoscopist, Head of the Endoscopy Department, Limited Liability Company "Medical Center "Garvis", Dnipro, Ukraine.

Lapsar H. S., MD, Pathologist, Limited Liability Company "CSD LAB", Kyiv, Ukraine.

Simonova S. A., Student of Dnipro State Medical University, Ukraine.



Олена Сімонова (Olena Simonova)
olenasim@gmail.com

References

- Elvevi A, Elli EM, Lucà M, Scaravaglio M, Pagni F, Ceola S, et al. Clinical challenge for gastroenterologists-Gastrointestinal manifestations of systemic mastocytosis: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2022;28(29):3767-3779. doi: [10.3748/wjg.v28.i29.3767](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i29.3767).
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2023;98(7):1097-116. doi: [10.1002/ajh.26962](https://doi.org/10.1002/ajh.26962).
- Statkevych O, Sviatenco T. [Mastocytosis. General concepts, view on patient management, examples of clinical course of the disease]. *Child's health.* 2022;17(2):99-106. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0551.17.2.2022.1502](https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.2.2022.1502).
- Leguit RJ, Wang SA, George TI, Tzankov A, Orazi A. The international consensus classification of mastocytosis and related entities. *Virchows Arch.* 2023;482(1):99-112. doi: [10.1007/s00428-022-03423-3](https://doi.org/10.1007/s00428-022-03423-3).
- Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere.* 2021;5(11):e646. doi: [10.1097/HS9.0000000000000646](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000646).
- Li JY, Ryder CB, Zhang H, Cockey SG, Hyjek E, Moscinski LC, et al. Review and Updates on Systemic Mastocytosis and Related Entities. *Cancers (Basel).* 2023;15(23):5626. doi: [10.3390/cancers15235626](https://doi.org/10.3390/cancers15235626).
- Zanotti R, Tanasi I, Crosera L, Bonifacio M, Schena D, Orsolini G, et al. Systemic Mastocytosis: Multidisciplinary Approach. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021068. doi: [10.4084/MJHID.2021.068](https://doi.org/10.4084/MJHID.2021.068).
- Jørgensen MP, Øvlsen AK, Jensen JF, El-Galaly TC, Dalager MG, Vestergaard H, et al. Prevalence and incidence of mastocytosis in adults: a Danish nationwide register study. *Eur J Epidemiol.* 2025;40(1):43-53. doi: [10.1007/s10654-024-01195-5](https://doi.org/10.1007/s10654-024-01195-5).
- Zanelli M, Pizzi M, Sanguedolce F, Zizzo M, Palicelli A, Soriano A, et al. Gastrointestinal Manifestations in Systemic Mastocytosis: The Need of a Multidisciplinary Approach. *Cancers (Basel).* 2021;13(13):3316. doi: [10.3390/cancers13133316](https://doi.org/10.3390/cancers13133316).
- Beyens M, Elst J, van der Poorten ML, Van Gasse A, Toscano A, Verlinden A, et al. Mastocytosis and related entities: a practical roadmap. *Acta Clin Belg.* 2023;78(4):325-35. doi: [10.1080/17843286.2022.2137631](https://doi.org/10.1080/17843286.2022.2137631).
- Aljabry M. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome as a masquerade for systemic mastocytosis: review article and illustrating case report. *Arch Med Sci.* 2024;20(4):1063-8. doi: [10.5114/aoms/176943](https://doi.org/10.5114/aoms/176943).
- Tagliaferri AR, Adalja D, Cavanagh Y. A Case of Systemic Mastocytosis Diagnosed Endoscopically. *Cureus.* 2022;14(12):e32329. doi: [10.7759/cureus.32329](https://doi.org/10.7759/cureus.32329).
- Hadjivasilis A, Ioakim KJ, Neocleous A, Demetriou K, Panjiyar S, Iacovou F, et al. Indolent systemic mastocytosis mimicking Crohn's disease. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(2):208-10. doi: [10.20524/aog.2019.0342](https://doi.org/10.20524/aog.2019.0342).
- Muller TL, Van Der Merwe K, Steele C, Papanikolaou M, O'Dowd G, Parihar V. Systemic Mastocytosis Imitating Eosinophilic Enterocolitis. *Gastro Hep Adv.* 2022;1(3):417-9. doi: [10.1016/j.gastha.2022.02.001](https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.02.001).
- Syal A, Toh J, McInerney A, Tremblay D. The evaluation, management, and future of indolent systemic mastocytosis. *Ann Hematol.* 2025;104(8):3917-27. doi: [10.1007/s00277-025-06475-y](https://doi.org/10.1007/s00277-025-06475-y).
- Valent P, Hartmann K, Schwaab J, Alvarez-Twose I, Brockow K, Bonadonna P, et al. Personalized Management Strategies in Mast Cell Disorders: ECNM-AIM User's Guide for Daily Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(8):1999-2012.e6. doi: [10.1016/j.jaip.2022.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.007).
- Makeeva A, Stivala S, Ratti E, Clauss L, Sheremeti E, Arock M, et al. Fedratinib and gantogenib induce apoptosis and enhance the efficacy of tyrosine kinase inhibitors in human mast cells. *Am J Cancer Res.* 2025;15(1):84-98. doi: [10.62347/TYTU4465](https://doi.org/10.62347/TYTU4465).