

Для цитирования: Карпуть И.А., Снежицкий В.А., Курбат М.Н., Горустович О.А., Карпович Ю.И., Рубинский А.Ю., Смирнова Т.А., Бабенко А.С. Динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 64–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-64-73

For citation: Karput I.A., Snezhitskii V.A., Kurbat M.N., Gorustovich O.A., Karpovich Yu.I., Rubinskii A.Yu., Smirnova T.A., Babenka A.S. Changes in left ventricular systolic and diastolic function after chemotherapy for breast cancer with doxorubicin. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 64–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-64-73

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДОКСОРУБИЦИНОМ

И.А. Карпуть¹, В.А. Снежицкий¹, М.Н. Курбат¹, О.А. Горустович¹,
Ю.И. Карпович¹, А.Ю. Рубинский², Т.А. Смирнова^{1,3}, А.С. Бабенко⁴

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Максима Горького, 80

²УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр»

Беларусь, 230030, г. Гродно, ул. Болдина, 9

³УЗ «Гродненская университетская клиника»

Беларусь, 230030, г. Гродно, бульвар Ленинского Комсомола, 52

⁴УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Держинского, 83

Аннотация

Введение. Выявление кардиотоксического эффекта на фоне химиотерапии (ХТ) злокачественных новообразований является одной из важнейших задач практикующего врача. **Цель исследования** – изучить изменения показателей систолической и диастолической функции левого желудочка методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на фоне ХТ доксорубицином у пациенток с первичным раком молочной железы (РМЖ) и выявить потенциальные маркеры ранней кардиотоксичности (КТ). **Материал и методы.** В исследование включено 100 пациенток с верифицированным раком молочной железы, проходивших лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (Гродно, Беларусь). **Результаты.** В исследуемой выборке у 100 пациенток с РМЖ до и после ХТ измерили ряд показателей ЭхоКГ. В зависимости от выбора порогового уровня относительного снижения глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) в % зафиксированы различные значения медиан в подгруппах с КТ и без КТ (до и после ХТ). Представлены данные о разности относительной динамики показателей ЭхоКГ в % между подгруппами с КТ и без КТ, что показывает, насколько велики различия между подгруппами в % после окончания ХТ. На фоне отсутствия статистически значимых отличий зафиксированы тенденции к росту или снижению показателей, что может характеризовать их как потенциальные маркеры КТ на раннем этапе. **Заключение.** Таким образом, индексированный конечный систолический объем, пиковая скорость раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца могут представлять интерес для диагностики КТ на ранних этапах; в случае невозможности измерения относительного снижения GLS данные показатели совокупно могут указывать на развитие КТ эффекта. Учитывая разнонаправленность изменений показателей ЭхоКГ, с целью подтверждения ранней КТ требуется построение многофакторных моделей, в том числе моделей классификаций.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, антрациклины, кардиотоксичность, ЭхоКГ, глобальная деформация миокарда.

CHANGES IN LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION AFTER CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER WITH DOXORUBICIN

I.A. Karput¹, V.A. Snezhitskii¹, M.N. Kurbat¹, V.A. Gorustovich¹,
Yu.I. Karpovich¹, A.Yu. Rubinskii², T.A. Smirnova^{1,3}, A.S. Babenka⁴

¹Grodno State Medical University

80, Maxim Gorky St., Grodno, 230009, Belarus

²Grodno Regional Clinical Cardiological Center

9, Boldin St., Grodno, 230030, Belarus

³Grodno University Clinic

52, Leninsky Komsamola St., Grodno, 230030, Belarus

⁴Belarusian State Medical University

83, Derzhinsky Ave., Minsk, 220116, Belarus

Abstract

Introduction. Detection of the cardiotoxic effect during chemotherapy (CT) for malignant neoplasms is one of the most important tasks of a practicing physician. **Purpose:** to study changes in left ventricular systolic and diastolic function using echocardiography (EchoCG) during chemotherapy with doxorubicin in patients with primary breast cancer (BC) and to identify potential markers of early cardiotoxicity (CT). **Material and Methods.** The study included 100 patients with a confirmed diagnosis of breast cancer who were treated at the health care institution “Grodno University Clinic” (Grodno, Belarus). **Results.** In the study sample, a number of EchoCG parameters were measured before and after chemotherapy in 100 patients with breast cancer. Depending on the choice of the threshold level of relative reduction in global longitudinal strain (GLS) in %, different median values were recorded in the subgroups with and without CT (before and after chemotherapy). Data are presented on the difference in the relative dynamics of EchoCG indicators in % between the subgroups with CT and without CT, which shows how large the differences between the subgroups are in % after the end of chemotherapy. Against the background of the absence of statistically significant differences, trends towards an increase or decrease in indicators were recorded, which can characterize them as potential CT markers. **Conclusion.** We hypothesize that indexed end-systolic volume, indexed end-diastolic volume, early diastolic peak velocity of lateral mitral annulus motion may be considered as potential CT markers in the subclinical stage along with GLS; if it is impossible to measure a relative decrease in GLS, these indicators collectively may indicate the development of a CT effect at the subclinical stage. When diagnosing a relative decrease in the GLS index by less than 15 %, but by more than 10 %, we propose to consider the indexed end-systolic volume index as a marker of the early CT effect if its increase after the end of chemotherapy is recorded by 10 % or more, respectively.

Key words: breast cancer, chemotherapy, anthracyclines, cardiotoxicity, echocardiography, global myocardial deformation.

Выявление кардиотоксического эффекта на фоне химиотерапии (ХТ) злокачественных новообразований является одной из наиболее важных задач практикующего врача. Особое внимание специалисты уделяют субклиническим проявлениям этого эффекта, поскольку сохраняется возможность предотвратить развитие необратимой дисфункции миокарда и снизить смертность от сердечно-сосудистых событий [1].

В настоящее время разработан ряд рекомендаций по диагностике кардиотоксичности (КТ) с помощью оценки функционального состояния миокарда методом трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Международного общества по кардиоонкологии (Северная Америка) для оценки функции миокарда на фоне проведения ХТ следует применять speckle tracking

ЭхоКГ. Данный метод позволяет рассчитать динамику глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) (снижение более 15 %) – одного из важнейших параметров диагностики КТ на субклиническом этапе. Кроме этого, для выявления дисфункции миокарда проводят оценку фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), отношения скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и пиковой скорости раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца (E/e'), объема левого желудочка (ЛЖ), объема левого предсердия, массы миокарда ЛЖ и др. показателей [2]. По мнению специалистов Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики, снижение GLS более 15 % является показателем субклинической КТ. При этом снижение в диапазоне 8–15 %

нельзя трактовать однозначно [3]. Наряду с этим, согласно рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов, показателем субклинической КТ считают снижение GLS более 12 % [4]. В практических рекомендациях по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии Российского онкологического общества за проявления КТ принимают снижение $GLS > 15\%$ [5].

Принятым стандартом оценки КТ, индуцированной ХТ, является измерение показателя ФВЛЖ, который рекомендуют определять методом Симпсона при ЭхоКГ. Однако данный параметр недостаточно чувствителен для выявления незначительных изменений в миокарде на фоне ХТ. Это служит ограничением в идентификации раннего кардиотоксического эффекта. В то же время снижение ФВЛЖ более чем на 10 % от исходного значения при абсолютном значении ниже 50 % констатирует необратимость токсического повреждения миокарда и является показателем поздней КТ [6].

По ряду причин, в число которых принято включать технические ограничения инструментальных методов и индивидуальные особенности организма/органа обследуемых, показатели специфичности и чувствительности ЭхоКГ до сих пор не являются совершенными. Кроме того, конкретные значения динамики показателя GLS в процентах, приводимые в рекомендациях различных обществ клинических специалистов, несколько разнятся. В связи с этим изучение роли показателей ЭхоКГ и их пороговых значений, способных диагностировать КТ на раннем этапе, является важной практико-ориентированной и фундаментальной задачей [7].

Мы предполагаем, что такие параметры функции миокарда, как индексированный конечный систолический объем (иКСО), индексированный конечный диастолический объем (иКДО), отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка (Е/А), пиковая скорость раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца (e') и E/e' , могут обладать высоким потенциалом как показатели КТ на раннем этапе. Регистрируемые изменения при ЭхоКГ миокарда после окончания ХТ в большинстве случаев минимальны и не классифицируются как КТ, согласно рекомендациям клинических специалистов. Также редко удается выявить статистически значимые различия между изменениями показателей ЭхоКГ, поскольку они вписываются в пределы допустимых нормальных значений. Для оценки потенциала параметров – кандидатов как показателей КТ на раннем этапе, вероятно, могут быть использованы данные об их относительных изменениях в % до и после окончания ХТ. При этом в качестве критерия сравнения КТ (GLS, %) будет использоваться тот показатель, который обеспечит максимальную разницу между

относительной динамикой параметров-кандидатов в подгруппах с наличием КТ (КТ+) и отсутствием кардиотоксического эффекта (КТ-).

Цель исследования – изучить изменения показателей систолической и диастолической функции левого желудочка методом ЭхоКГ на фоне ХТ доксорубицином у пациентов с первичным раком молочной железы и выявить потенциальные показатели ранней КТ.

Материал и методы

В исследование было включено 100 женщин (средний возраст – $52,5 \pm 9,4$ года), проходивших обследование и лечение на базе учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» (табл. 1). Критерии включения разработаны в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 59 от 06.06.2017; клиническим протоколом «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 60 от 06.07.2018.

В исследование включены больные с впервые установленным диагнозом: Рак молочной железы (РМЖ), старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и дали информированное согласие; пациентки из группы среднего и низкого риска развития КТ (табл. 1). Стратификация сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии антрациклинами проводилась на основании базовой оценки сердечно-сосудистого риска – HFA-ICOS (Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным кардиоонкологическим обществом) [8].

Критерии для включения пациенток в исследование в зависимости от характеристики злокачественного новообразования молочной железы: первичный верифицированный резектабельный РМЖ I–III стадии (T0–4N0–3M0); молекулярно-биологические подтипы опухоли: люминальный А; люминальный В, HER2-отрицательный; тройной негативный рак. В соответствии со стандартами лечения пациенток с РМЖ антрациклины назначают только в виде комбинированной терапии, и только эта комбинация с циклофосфамидом (схема АС) была выбрана для ограничения действия других кардиотоксических химиотерапевтических агентов. Поэтому в настоящем исследовании оценивали КТ у пациенток, получавших антрациклин и циклофосфамид по схеме 4 и 6 курсов (АС×4 и АС×6): антрациклин в дозе 60 мг/м² и циклофосфамид в дозе 600 мг/м². Часть пациенток после окончания ХТ по схеме АС×4 получали вторую часть адьювантной программы ХТ, включая таксаны. Лучевая терапия, которая могла бы повлиять на результаты, на момент исследования не проводилась.

Таблица 1/Table 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель/Index	Количество пациентов/Number of patients
Лица старше 65 лет (фактор риска)/ Patients over 65 years old	11 (11 %)
Курение/Smoking	15 (15 %)
Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м)/Obesity (BMI \geq 30 kg/m)	35 (35 %)
Артериальная гипертензия (I–II степени) /Arterial hypertension (grade 1–2)	
Диагностировано наличие/Yes	33 (33 %)
Диагностировано отсутствие/No	67 (67 %)
Пациенты из группы среднего риска КТ/ Patients at average risk of developing cardiotoxicity	35 (35 %)
Пациенты из группы низкого риска КТ/ Patients at low risk for developing cardiotoxicity	65 (65 %)
Пограничный уровень ФВЛЖ=50–54 %/ Borderline level of LVEF=50–54 %	1 (1 %)
Суммарная доза доксорубина (количество курсов химиотерапии)/ Total dose of doxorubicin (number of chemotherapy courses)	
240 мг/м ² (4 курса)/240 mg/m ² (4 courses)	82 (82 %)
360 мг/м ² (6 курсов)/360 mg/m ² (6 courses)	18 (18 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Критерии невключения применялись на этапе набора пациенток в исследование: структурные заболевания сердца (сердечная недостаточность или кардиомиопатии; тяжелая болезнь клапанов сердца; инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация – чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование; стабильная стенокардия), АГ III степени, инфаркт головного мозга в анамнезе, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, отказ пациента дать информированное согласие, распространенная форма РМЖ, HER2-позитивный подтип опухоли, предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов, неoadьювантная ХТ, лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе, ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов.

В течение периода исследования ни одна из больных не была исключена. Пациентки с сопутствующей артериальной гипертензией I–II степени (АГ) получали сопроводительную терапию препаратами группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Пациенткам выполнены общеклинические исследования, электрокардиография, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, лабораторная диагностика классических сердечных биомаркеров. Трансторакальная эхокардиография миокарда выполнялась на аппарате GE Vivid E95 до начала и в течение 7–21 дня после окончания ХТ доксорубицином. Временной диапазон после окончания ХТ обусловлен логистическими ограничениями в силу проведения лечения амбулаторно. Всем больным

выполнены измерения в 2D- и М-режиме. Для оценки систолической функции ЛЖ использовали модифицированный алгоритм Симпсона, биплановая методика. Параметры систолической функции ЛЖ включали индексированный конечный систолический объем (иКСО), индексированный конечный диастолический объем (иКДО), ударный объем (УО), ФВЛЖ; также оценивалась масса миокарда (ММ) ЛЖ, индекс ММ ЛЖ (иММЛЖ), относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ, индекс объема левого предсердия (иОЛП).

Регистрацию показателей трансмитрального кровотока, определяющих диастолическую функцию ЛЖ, проводили в режиме импульсно-волновой доплерографии; расчет показателей движения митрального фиброзного кольца, характеризующих диастолическую функцию, выполняли в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии. Изучали следующие параметры диастолической функции: E/A – отношение скоростей пиков раннего и позднего наполнения ЛЖ; e' – пиковая скорость раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца; E/e' – отношение скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и пиковой скорости раннедиастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца. Для расчета показателя GLS использовали двухмерный стрейн, который основан на анализе серошкального B-модального изображения (2D speckle tracking echocardiography).

Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 г. по диагностике и

лечению хронической сердечной недостаточности; опубликованного консолидированного экспертного мнения специалистов Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации, посвященного диагностике антрациклиновой кардиотоксичности, 2022 г., в которых определены критерии кардиотоксического действия, принятые как снижение ФВЛЖ более 10 % от исходного значения и менее нижней границы нормы (<50 %), снижение GLS >15 % относительно исходных значений, а также на основании рекомендаций Европейского общества онкологов (снижение ФВЛЖ >10 % от исходного значения и менее нижней границы нормы (<50 %), снижение GLS >12 % относительно исходных значений). В соответствии с этим (>12 % и >15 %) пациентки разделены на подгруппы с КТ+ и КТ-.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1 IF026 (IBM, США). Полученные данные интерпретировали как достоверные, различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95 % ($p < 0,05$) [9]. Для выявления значимых различий между исследуемыми показателями миокарда ЛЖ с кардиотоксическим эффектом (до/после ХТ) использовали Т-критерий Вилкоксона. Представленная в таблицах описательная статистика отражает значения медиан, а также 1 и 3 квартилей.

Результаты

В исследуемой выборке у 100 пациенток с РМЖ до и после ХТ измерили ряд показателей ЭхоКГ: GLS, ФВЛЖ, иКДО, иКСО, иОЛП, УО, ОТСЛЖ, ММЛЖ, иММЛЖ, E/A, e' и E/e'. В ряде случаев выявленная динамика была выражена в подгруппах неодинаково, но в целом сохраняла вектор изменений. Важно отметить, что статистически значимые отличия до и после ХТ обнаружены только в подгруппе КТ- вне зависимости от выбранного порога GLS %. При этом динамика E/e' и E/A при пороговом уровне GLS – снижение > 12 %, имеет схожие величины значений в обеих подгруппах (для E/A ↓11,5 % и ↓12,1 % для подгруппы КТ+ и КТ- соответственно), а при использовании порогового уровня GLS – снижение >15 %, становится более выраженной в подгруппе КТ+ (для E/A ↓16,2 % и ↓3,7 % для КТ+ и КТ- соответственно). Вероятно, отсутствие статистически значимых отличий в подгруппе КТ+ до/после ХТ связано с меньшим количеством пациенток с КТ, включенных в исследование. Мы обратили внимание на то, что показатель ФВЛЖ, являющийся маркером КТ на поздних этапах при наличии выраженных функциональных нарушений в миокарде, также отреагировал на проведение ХТ доксорубицином, показав динамику в подгруппах КТ+ и КТ- при

пороговом уровне ↓GLS >12 % ↓1,5 % и ↓4,4 %, а при пороговом уровне ↓GLS >15 % ↓3,0 % и ↓4,4 % соответственно. При этом для подгруппы КТ- вне зависимости от порогового значения GLS % различия были статистически значимы при сравнении этапов до и после ХТ. Более подробная информация о распределении значений исследуемых показателей ЭКГ в зависимости от выбранного порогового уровня GLS % представлена в табл. 2 и 3.

В зависимости от выбора порогового уровня относительного снижения GLS в % зафиксированы различные значения медиан в подгруппах КТ+ и КТ- (до и после ХТ). В табл. 4 представлены данные о разности относительной динамики показателей ЭхоКГ в % между подгруппами КТ+ и КТ-, что показывает, насколько велики различия между подгруппами в % после окончания ХТ. На фоне отсутствия статистически значимых отличий зафиксированы тенденции к росту или снижению показателей, что может характеризовать их как потенциальные маркеры КТ. Необходимо пояснить, что значения, представленные в табл. 4, отражают не арифметическую разность между изменениями их уровня в подгруппах КТ+/КТ-, а максимальную разницу в процентах между подгруппами. Например, для показателя иКДО (при GLS 12 %): значение в подгруппе КТ+ = ↑4,1 (рост показателя после ХТ на 4,1 %); значение в подгруппе КТ- = ↓1,4 (снижение показателя после ХТ на 1,4 %). Арифметическая разность составляет 4,1 % - (-1,4 %) = 5,5 %.

Обсуждение

В настоящее время интерес многих исследователей направлен на изучение развития диастолической дисфункции (ДД) миокарда ЛЖ у пациентов со злокачественными новообразованиями во время или после окончания ХТ. В патогенезе развития кардиотоксического эффекта ХТ антрациклинами происходит повреждение белков внеклеточного матрикса и кардиомиоцитов, что индуцирует нарушение процессов релаксации миокарда ЛЖ и может приводить к развитию ДД [10].

Ряд исследований показал, что нарушение диастолической функции предшествует снижению ФВЛЖ, однако до сих пор остается неясной роль ДД в развитии ранней КТ [11]. В литературе имеются противоречивые данные об изменении конкретных показателей диастолической функции на фоне ХТ, акцентируется необходимость дальнейших исследований в этой области [7]. G. Minotti et al. обращают внимание, что ДД, которая возникла в процессе ХТ, является ранним проявлением КТ и риск развития ДД возрастает после терапии с более низкой суммарной дозой доксорубицина, чем риск развития сердечной недостаточности [12]. С. Zhang et al. сообщают, что ДД ЛЖ, которая возникла в процессе проведения ХТ, чаще приводит к развитию систолической дисфункции и росту смертности пациентов от сердечно-сосудистых событий [13].

Таблица 2/Table 2

Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов в подгруппах КТ+ и КТ-. Критерий КТ – относительное снижение GLS >12 %

Dynamics of EchoCG parameters in patients in the CT+ and CT- subgroups. CT criterion – relative reduction in GLS >12 %

Показатель/ Index	Критерий КТ – снижение относительного уровня GLS в % (>12), n=100/ CT criterion – reduction in the relative level of GLS in % (>12), n=100							
	КТ+/КТ+ (n=19)				КТ-/КТ- (n=81)			
	До ХТ/ Before chemotherapy	После ХТ/ After chemotherapy	%	p	До ХТ/ Before chemotherapy	После ХТ/ After chemotherapy	%	p
иОЛП/LAVI	48,69 (39,64; 55,11)	48,08 (40,83; 59,35)	↓1,3	0,777	49,74 (43,05;56,50)	49,74 (43,78;55,20)	0	0,565
ММЛЖ/ LV mass	142,6 (127,0;172,5)	143,0 (127,3;171,5)	0	0,421	143,0 (130,0;160,0)	145,0 (124,0;171,0)	↑1,4	0,155
иММЛЖ/ LV mass index	81,0 (70,5;90,8)	82,0 (74,0;89,3)	↑1,2	0,448	81,0 (71,0;90,0)	82,0 (72,0;91,0)	↑1,2	0,132
ОТС ЛЖ/ LV RWT	0,440 (0,425;0,485)	0,440 (0,400;0,485)	↑0,3	0,191	0,440 (0,400;0,470)	0,430 (0,400;0,470)	↓2,3	0,588
УО/SV	65,0 (54,5;81,5)	75,0 (54,0;85,0)	↑15,4	0,658	74,0 (63,0;82,0)	69,0 (61,0;84,0)	↓6,8	0,415
ФВЛЖ/LVEF	68,0 (62,0;72,0)	67,0 (62,5;69,0)	↓1,5	0,722	68,0 (65,0;71,0)	65,0 (62,0;70,0)	↓4,4	0,003
иКДО/iEDV	57,81 (48,16;67,51)	60,20 (46,52;71,35)	↑4,1	0,586	59,81 (54,87;66,15)	58,97 (52,48;68,00)	↓1,4	0,830
иКСО/iESV	18,22 (15,0;21,31)	20,48 (16,08;24,06)	↑12,4	0,554	19,37 (17,52;23,07)	20,74 (17,55;24,08)	↑7,1	0,347
Е/А	1,04 (0,82;1,16)	0,92 (0,75;1,09)	↓11,5	0,295	1,07 (0,87;1,25)	0,94 (0,83;1,20)	↓12,1	0,002
Е/е'	7,13 (6,74;8,08)	7,38 (6,62;8,61)	↓3,5	0,717	7,10 (6,25;8,15)	7,41 (6,30;8,85)	↓4,4	0,016
е'	10,25 (7,30;13,22)	8,41 (6,65;11,20)	↓18,0	0,099	11,92 (10,1;12,9)	10,46 (8,4;12,1)	↓12,2	0,003

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов в подгруппах КТ+ и КТ-. Критерий КТ – относительное снижение GLS >15 %

Dynamics of EchoCG parameters in patients in the CT+ and CT- subgroups. CT criterion – relative reduction in GLS >15 %

Показатель/ Index	Критерий КТ – снижение относительного уровня GLS в % (>15), n=100/ CT criterion – reduction in the relative level of GLS in % (>15), n=100							
	КТ+/КТ+ (n=13)				КТ-/КТ- (n=87)			
	До ХТ/ Before chemotherapy	После ХТ/ After chemotherapy	%	p	До ХТ/ Before chemotherapy	После ХТ/ After chemotherapy	%	p
иОЛП/LAVI	40,50 (39,6;53,8)	44,60 (40,18;56,05)	↑10,1	0,507	49,92 (43,34;57,27)	49,76 (43,58;56,20)	↓0,3	0,653
ММЛЖ/ LV mass	139,0 (128,0;160,0)	140,0 (126,0;160,0)	↑0,7	0,347	144,0 (130,0;161,0)	146,0 (124,5;172,0)	↑1,4	0,135
иММЛЖ/ LV mass index	81,0 (71,0;89,6)	77,4 (73,0;89,0)	↓4,4	0,285	81,0 (70,5;90,0)	82,0 (72,0;92,0)	↑1,2	0,119
ОТС ЛЖ/ LV RWT	0,440 (0,400;0,500)	0,440 (0,400;0,480)	0	0,063	0,440 (0,410;0,465)	0,430 (0,400;0,470)	↓2,3	0,674
УО/SV	59,0 (52,0;80,0)	75,0 (49,0;92,0)	↑27,1	0,382	74,0 (63,0;82,5)	69,0 (61,0;84,0)	↓6,8	0,328
ФВЛЖ/ LVEF	67,0 (61,0;71,0)	65,0 (62,0;68,0)	↓3,0	0,859	68,0 (65,0;71,0)	65,0 (62,0;70,0)	↓4,4	0,003
иКДО/iEDV	50,93 (46,39;60,71)	60,20 (45,45;70,17)	↑18,2	0,388	59,81 (55,21;66,62)	59,04 (52,36;68,07)	↓1,3	0,817
иКСО/iESV	17,61 (14,94;20,83)	20,48 (16,41;24,18)	↑16,3	0,322	19,33 (17,43;23,09)	20,74 (17,47;24,00)	↑7,3	0,380
Е/А	1,11 (0,81;1,20)	0,93 (0,75;1,13)	↓16,2	0,382	1,06 (0,86;1,22)	0,92 (0,82;1,20)	↓3,7	0,002
Е/е'	7,66 (7,09;8,010)	7,38 (7,10;8,34)	↓3,7	0,807	7,10 (6,22;8,15)	7,41 (6,30;8,89)	↑4,4	0,014
е'	10,30 (7,04;14,93)	8,41 (7,67;11,58)	↓18,3	0,116	11,90 (9,74;12,95)	10,46 (8,35;12,10)	↓12,1	0,002

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

**Разность относительной динамики показателей ЭхоКГ в % (до/после ХТ) между подгруппами КТ+ и КТ-
Difference in the relative dynamics of EchoCG indicators in % (before/after chemotherapy) between the subgroups CT+ and CT-**

Показатели ЭхоКГ/ EchoCG indicators	Относительное снижение GLS, % (для подгруппы КТ+)/ Relative reduction in GLS, % (for the CT+ subgroup)				Разность относительной динамики показателей ЭхоКГ в % между подгруппами КТ+ и КТ-/ Difference in the relative dynamics of EchoCG indicators in % between the CT+ and CT- subgroups	
	>12		>15		>12	>15
	КТ+	КТ-	КТ+	КТ-		
e'	↓18,0	↓12,2	↓18,3	↓12,1	5,8	6,2
E/A	↓11,5	↓12,1	↓16,2	↓3,7	0,6	12,5
E/e'	↓3,5	↓4,4	↓3,7	↑4,4	0,9	8,1
иКДО/iEDV	↑4,1	↓1,4	↑18,2	↓1,3	5,5	19,5
иКСО/iESV	↑12,4	↑7,1	↑16,3	↑7,3	5,3	9,0
УО/SV	↑15,4	↓6,8	↑27,1	↓6,8	22,2	33,9
ФВЛЖ/LVEF	↓1,5	↓4,4	↓3,0	↓4,4	2,9	1,4
ОТС ЛЖ/LV RWT	↑0,3	↓2,3	0,0	↓2,3	2,6	2,3
ММЛЖ/LV mass	0,0	↑1,4	↑0,7	↑1,4	1,4	0,7
иММЛЖ/LV mass index	↑1,2	↑1,2	↓4,4	↑1,2	0	5,6
иОЛП/LAVI	↓1,3	0,0	↑10,1	↓0,3	1,3	10,4

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Приоритетным направлением в диагностике КТ, связанной с противоопухолевой терапией, является оценка динамики GLS. Относительное снижение GLS в диапазоне от 10 до 15 % в качестве порогового значения позволяет диагностировать субклиническую КТ с чувствительностью 80–90 %, специфичностью 80 % и отнести GLS к высокочувствительным показателям КТ, которые сигнализируют о минимальных нарушениях глобальной продольной систолической функции ЛЖ [14]. Об отсутствии единого мнения по поводу пороговых значений относительного снижения GLS после ХТ сообщают В.Д. Левина и соавт. [15]. В рамках проспективного исследования авторы продемонстрировали, что показатели чувствительности и специфичности диагностики КТ на субклиническом этапе варьируют в зависимости от выбранного порога снижения GLS. При выбранных порогах, равных 12 и 15 %, показатели чувствительности составляют 75 и 50 %, специфичности – 60 и 90 % соответственно. Важно отметить, что пороговое значение снижения GLS 12 % в ряде случаев не позволяет разделить группы пациентов по критерию КТ. З.З. Фашафша и соавт. сообщают об отсутствии значимых различий в подгруппах пациентов со снижением GLS 12 % и более и без снижения GLS [6]. В то же время некоторые авторы считают, что оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (73,7 и 92,1 % соответственно) при диагностике КТ может быть достигнуто при ис-

пользовании порогового значения относительного снижения GLS 18 % и более [16]. J. Chen et al. предлагают использовать пороговое значение 17,67 %, при показателях чувствительности 76,5 %, специфичности – 91,7 % [17].

По данным нашего исследования зафиксировано изменение медиан показателей систолической и диастолической функции миокарда. При снижении GLS (12 и 15 %) у пациентов в подгруппе КТ- отмечаются признаки, подобные таковым в подгруппе КТ+, что в общей группе показывает наличие кардиотоксического эффекта. Ряд показателей между подгруппами КТ+ и КТ- изменяется незначительно (0–3 %) и, вероятно, не отражает развитие патологических процессов в миокарде на раннем этапе – ФВЛЖ, ОТСЛЖ и ММЛЖ.

В случае E/A, E/e', иММЛЖ и иОЛП медианы значений (до/после ХТ) этих показателей в подгруппе КТ+ при пороговом уровне GLS 12 % практически не отличаются от таковых в подгруппе КТ-, находятся в диапазоне 0–2 %. Однако при использовании порогового уровня GLS 15 % различия увеличиваются и составляют 5–13 %. Это демонстрирует, что от выбора порогового значения относительного снижения GLS зависит и изменение медиан других указанных выше показателей ЭхоКГ.

Медианы изменений e', иКДО, иКСО при пороговом уровне GLS 12 % различались между подгруппами КТ+ и КТ- на 5–6 %, а при использовании порогового уровня GLS 15 % – на 6–20 % и, по

нашему мнению, могут представлять интерес для диагностики КТ на ранних этапах.

Мы обратили внимание на то, что снижение показателя GLS у ряда пациенток ($n=4$, 4 %) составило менее 12 %, но при этом находилось в пределах 10–11,9 %. Кроме этого, в большинстве проанализированных литературных источников за критерий КТ принимали относительное снижение $GLS > 15$ %. В ряде случаев именно выбор данного порогового значения позволяет получить статистически значимые различия между показателями ЭхоКГ в подгруппах КТ+ и КТ-. Для выявления КТ на раннем этапе можно разделить пороговые уровни GLS на два диапазона: № 1 – $\geq 10,0$ и $\leq 14,9$ %; № 2 – ≥ 15 %. Так, в диапазоне значений GLS № 1

медиана значений показателя иКСО в подгруппе КТ- возрастает (до/после химиотерапии) на 6,78 %, при этом в подгруппе КТ+ при диапазоне значений GLS № 1 – на 10,91 % и GLS № 2 – на 14,0 % соответственно.

Динамика иКСО, иКСО, e' при проведении ХТ антрациклинами представляет интерес на этапе диагностики ранней КТ. В случае невозможности измерения относительного снижения GLS на фоне ХТ данные показатели совокупно могут указывать на развитие КТ эффекта. Учитывая разнонаправленность изменений показателей ЭхоКГ, с целью подтверждения КТ на ранних этапах требуется построение многофакторных моделей, в том числе моделей классификаций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Болотина Л.В., Королева Л.А., Каприн А.Д. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии рака молочной железы: диагностика, профилактика и лечение. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 138–48. [Potievskaya V.I., Akhobekov A.A., Bolotina L.V., Koroleva L.A., Kaprin A.D. Cardiovascular complications of antitumor therapy for breast cancer: diagnosis, prevention and treatment. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 138–48. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-138-148.
2. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Córdoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmít S., Tamargo J., Thavendiranathan P., Tocchetti C.G., van der Meer P., van der Pal H.J.H.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022; 43(41): 4229–361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
3. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCaro J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27(9): 911–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
4. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., Patel A., DeCaro J., Mitchell J., Harrison E., Moslehi J., Witteles R., Calabro M.G., Orecchia R., de Azambuja E., Zamorano J.L., Krone R., Iakobishvili Z., Carver J., Armenian S., Ky B., Cardinale D., Cipolla C.M., Dent S., Jordan K.; ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020; 31(2): 171–90. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
5. Вицены М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Сычева Е.А. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. 2019; 9(3s2): 609–27. [Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G., Sycheva E.A. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. Malignant Tumours. 2019; 9(3s2): 609–27. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627.
6. Фашифа З.З., Чомахидзе П.Ш., Меситская Д.Ф., Суворов А.Ю., Секачева М.И., Поддубская Е.В., Тюканова Е.С., Саныкова М.В., Озова М.А., Левина В.Д., Андреев Д.А., Копылов Ф.Ю. Особенности ранней динамики эхокардиографических показателей у онкологических пациентов на фоне химиотерапии. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(11): 22–8. [Fashifsha Z.Z., Chomakhidze P.S., Mesitskaya D.F., Suvorov A.Yu., Sekacheva M.I., Poddubskaya E.V., Tyukanova E.S., Sankova M.V., Ozova M.A., Levina V.D., Andreev D.A., Kopylov F.Yu. Early echocardiographic alterations in cancer patients during chemo-
- therapy. Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(11): 22–8. (in Russian)]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5093.
7. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Слепынина Ю.С., Иванова А.В., Поликутина О.М. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка при лечении больных раком молочной железы антрациклинами. Acta Biomedica Scientifica. 2022; 7(3): 121–33. [Sumin A.N., Shcheglova A.V., Slepynina Yu.S., Ivanova A.V., Polikutina O.M. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction following anthracyclinebased chemotherapy in breast cancer patients. Acta Biomedica Scientifica. 2022; 7(3): 121–33. (in Russian)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.13.
8. McDonagh T., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M.F., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibellund A.K. 2021 Recommendations ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(1): 117–224. [McDonagh T., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M.F., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibellund A.K. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2023; 28(1): 117–224. (in Russian)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168.
9. Петрова Е.Б., Попель О.Н., Шишко О.Н., Статкевич Т.В., Бельская М.И., Колядко М.Г., Митковская Н.П. Дислипидемия и атеросклероз прецеребральных артерий у бессимптомных лиц с субклиническим гипотиреозом. Кардиология в Беларуси. 2023; 15(3): 333–43. [Petrova E., Popel A., Shishko O., Statkevich T., Belskaya M., Kaliadka M., Mitkovskaya N. Dyslipidemia and Atherosclerosis of Precebral Arteries in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism. Cardiology in Belarus. 2023; 15(3): 333–43. (in Russian)]. doi: 10.34883/PI.2023.15.3.004.
10. Mincu R.I., Lampe L.F., Mahabadi A.A., Kimmig R., Rassaf T., Totzeck M. Left Ventricular Diastolic Function Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer without Previous Cardiac Disease-A Meta-Analysis. J Clin Med. 2021; 10(17): 3890. doi: 10.3390/jcm10173890.
11. Конончук Н.Б., Петрова Е.Б., Галицкая С.С., Шаповал Е.В., Микулич Д.В., Мажуль О.С., Гутковская Е.А., Смирнов С.Ю., Митковская Н.П. Кардиотоксический эффект противоопухолевой терапии при раке молочной железы. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018; 2(1): 175–81. [Kananchuk N.B., Petrova E.B., Galitskaya S.S., Shapoval E.V., Mikulich D.V., Smirnov S.U., Gutkovskaya E.A., Mitkovskaya N.P. Cardiotoxic effect of antitumor therapy in breast cancer. Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2018; 2(1): 175–81. (in Russian)].
12. Minotti G., Salvatorelli E., Reggiardo G., Mangiacapra F., Camilli M., Menna P. Cardiac Anthracycline Accumulation and B-Type Natriuretic Peptide to Define Risk and Predictors of Cancer Treatment-Related Early Diastolic Dysfunction. J Pharmacol Exp Ther. 2022; 381(3): 266–73. doi: 10.1124/jpet.122.001101.
13. Zhang C., Chen Z., Qin S., Zhu Y., Shu L., Zuo Z. Incidence of adverse cardiovascular events associated with immune checkpoint inhibitors and risk factors for left ventricular dysfunction: A single-center

prospective clinical study. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10. doi: 10.3389/fcvm.2023.1052699.

14. *Slawiński G., Hawryszko M., Liżewska-Springer A., Nabialek-Trojanowska I., Lewicka E.* Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. *Cancers (Basel).* 2023; 15(3): 986. doi: 10.3390/cancers15030986.

15. *Левина В.Д., Полтавская М.Г., Чомахидзе П.Ш., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Мецераков А.А., Комарова А.Г., Кули-Заде З.А., Куклина М.Д., Герасимов А.Н., Седов В.П.* Значение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка для прогнозирования кардиотоксичности, ассоциированной с малыми и средними кумулятивными дозами антрациклинов, при лечении рака молочной железы. *Медицинский алфавит.* 2022; (33): 19–26. [*Levina V.D., Poltavskaya M.G., Sedov V.P., Chomakhidze P.Sh., Bolotina L.V., Deshkina T.I., Kuklina M.D., Meshcheryakov A.A., Komarova A.G., Kuli-Zade Z.A., Gerasimov A.N.* The role of left ventricle global longitudinal strain in

prediction of chemotherapy – induced cardiotoxicity in breast cancer patients treated by low and moderate cumulative doses of anthracyclines. *Medical Alphabet.* 2022; (33): 19–26. (in Russian)]. doi: 10.33667/2078-5631-2022-33-19-26.

16. *Muckiene G., Vaitiekus D., Zaliaduonyte D., Zabiela V., Verseckaitė-Costa R., Vaiciuliene D., Juozaityte E., Jurkevicius R.* Prognostic Impact of Global Longitudinal Strain and NT-proBNP on Early Development of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy. *Medicina (Kaunas).* 2023 May; 59(5): 953. doi: 10.3390/medicina59050953.

17. *Chen J., Cheng C., Fan L., Xu X., Chen J., Feng Y., Tang Y., Yang C.* Assessment of left heart dysfunction to predict doxorubicin cardiotoxicity in children with lymphoma. *Front Pediatr.* 2023; 11. doi: 10.3389/fped.2023.1163664.

Поступила/Received 20.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 22.11.2023

Принята к публикации/Accepted 04.12.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпуть Ирина Александровна, аспирант 1-й кафедры внутренних болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь). E-mail: karputirina@gmail.com. SPIN-код: 9036-3155. ORCID: 0000-0003-0478-9419.

Снежицкий Виктор Александрович, доктор медицинских наук, член-корреспондент НАН Беларуси, профессор 1-й кафедры внутренних болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь). SPIN-код: 1697-0116. ORCID: 0000-0002-1706-1243.

Курбат Михаил Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь). SPIN-код: 2216-7032. ORCID: 0000-0002-8518-2450.

Горустович Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной анатомии, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь). SPIN-код: 7423-5368. ORCID: 0009-0007-3089-8543.

Карпович Юлия Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры внутренних болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (г. Гродно, Беларусь). SPIN-код: 1248-1214. ORCID: 0000-0001-8548-6414.

Рубинский Александр Юрьевич, младший научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики, УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» (г. Гродно, Беларусь).

Смирнова Татьяна Анатольевна, младший научный сотрудник, УО «Гродненский государственный медицинский университет»; врач-онколог, УЗ «Гродненская университетская клиника» (г. Гродно, Беларусь).

Бабенко Андрей Сергеевич, кандидат химических наук, доцент кафедры биоорганической химии, УО «Белорусский государственный медицинский университет» (г. Минск, Беларусь). SPIN-код: 9715-4070. ORCID: 0000-0002-5513-970X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Карпуть Ирина Александровна: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала, написание текста статьи.

Снежицкий Виктор Александрович: концепция и дизайн исследования, редактирование.

Курбат Михаил Николаевич: концепция и дизайн исследования, редактирование.

Горустович Ольга Анатольевна: обработка материала.

Карпович Юлия Ивановна: обработка материала.

Рубинский Александр Юрьевич: сбор материала.

Смирнова Татьяна Анатольевна: сбор материала.

Бабенко Андрей Сергеевич: статистическая обработка данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Гродненской университетской клиники (Беларусь, 230030, г. Гродно, бульвар Ленинского Комсомола, 52), протокол № 26 от 09.10.2020 г.

Информированное согласие

Все пациентки подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Irina A. Karput, Postgraduate, 1st Department of Internal Medicine, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus). E-mail: karputirina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0478-9419.

Viktor A. Snezhitskii, MD, DSc, Corresponding Member of National Academy of Sciences (Belarus), Professor, 1st Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0002-1706-1243.

Mikhail N. Kurbat, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Research Laboratory, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0002-8518-2450.

Olga A. Gorustovich, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Normal Anatomy, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus). ORCID: 0009-0007-3089-8543.

Yuliya I. Karpovich, MD, PhD, Associate Professor, 1st Department of Internal Medicine, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0001-8548-6414.

Aleksandr Yu. Rubinskii, Junior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics, Grodno Regional Clinical Cardiological Center (Grodno, Belarus).

Tatyana A. Smirnova, Junior Researcher, Grodno State Medical University; Oncologist, Grodno University Clinic (Grodno, Belarus).

Andrei S. Babenka, PhD, Associate Professor, Department of Bioorganic Chemistry, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus). ORCID: 0000-0002-5513-970X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Irina A. Karput: concept and design of the study, collection of material, processing of material, writing the text of the article.

Viktor A. Snezhitskii: concept and design of the study, editing.

Mikhail N. Kurbat: concept and design of the study, editing.

Olga A. Gorustovich: material processing.

Yuliya I. Karpovich: processing of material.

Aleksandr Yu. Rubinskii: collection of material.

Tatyana A. Smirnova: collection of material.

Andrei S. Babenka: statistical data processing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of 3Grodno University Clinic (52, Leninsky Komsamolo St., Grodno, 230030, Belarus), protocol No. 26 dated October 9, 2020.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.