

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • ТОМ 18 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 1

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Антифосфолипидные антитела как потенциальный фактор прогрессии опухоли

З.Д. Асланова¹, Д.Х. Хизроева¹, А.Г. Солопова¹, В.О. Бицадзе¹,
А.В. Воробьев¹, Ж.-К. Гри^{1,2}, И. Элалами^{1,3,4},
Н.А. Макацария¹, Д.Ю. Заболотная¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

³Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁴Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

Для контактов: Джамиля Хизриевна Хизроева, e-mail: jamatotu@gmail.com

Резюме

Введение. Современные общепринятые клиничко-лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома (АФС) хорошо известны и включают сосудистый тромбоз и осложнения беременности у пациентов с циркулирующей антифосфолипидных антител (АФА). Однако в последние несколько лет АФА стали частой находкой у больных злокачественными новообразованиями. Накапливающиеся данные указывают на убедительные доказательства этой ассоциации и позволяют предположить, что, возможно, тромбозы у онкобольных могут быть связаны с действием АФА. По данным мировой литературы, циркуляция АФА у онкологических больных варьирует от 15 до 74 %, что может быть обусловлено различиями в клинических характеристиках включенных в исследование онкологических больных, а также различной интерпретацией тестов по АФА диагностике.

Цель: определение профиля АФА у больных со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы, выявление ассоциации АФА с тромбозами, степенью прогрессирования заболевания и исходом.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое наблюдательное исследование с участием 130 женщин, из которых основную группу составили 70 пациенток с онкогинекологическими заболеваниями (аденокарциномой тела матки, шейки матки и яичников). Контрольную группу составили 60 практически здоровых женщин без тромботических осложнений, соответствующих по возрасту основной группе. Все участницы исследования были обследованы на наличие циркуляции волчаночного антикоагулянта, а также изотипов IgG, IgM антител к кардиолипину (англ. anti-cardiolipin antibodies, aCLs), β_2 -гликопротеину 1 (англ. anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, anti- β_2 -GP1), аннексину V, фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (англ. anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, anti-PS-PT) иммуноферментным методом.

Результаты. Умеренные или низкие титры АФА присутствуют у 34,2 % пациентов с раком тела матки, яичников и шейки матки. У 10 (14,2 %) из 70 женщин основной группы были тромбозы, и лишь у 5 из 10 женщин с тромбозами были обнаружены АФА. Не было выявлено статистически значимых различий между пациентками с тромбозами и без тромботических осложнений у женщин с онкогинекологическим раком. Также исследованные параметры не повлияли на безрецидивную выживаемость больных с онкологическими заболеваниями. При этом была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между циркуляцией антител к кардиолипину (IgG, IgM) и антител к PS-PT (IgG, IgM) и степенью онкологического процесса. Кроме того, была выявлена значимая связь уровня антител к кардиолипину изотипа IgM ($p = 0,017$) с рецидивом заболевания.

Заключение. Хотя тромбозы и являются визитной карточкой АФС, помимо острого тромбоза, пациенты с АФС имеют другие нетромботические проявления, одним из которых является влияние на инвазию и прогрессирование роста опухоли.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, АФА, рак, рак-ассоциированный тромбоз, антитела к кардиолипину, aCLs, антитела к β_2 -гликопротеину 1, anti- β_2 -GP1, прогрессия опухоли

Для цитирования: Асланова З.Д., Хизроева Д.Х., Солопова А.Г., Бицадзе В.О., Воробьев А.В., Гри Ж.-К., Элалами И., Макацария Н.А., Заболотная Д.Ю. Антифосфолипидные антитела как потенциальный фактор прогрессии опухоли. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):8–22. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.473>.

Antiphospholipid antibodies as a potential factor of tumor progression

Zamilya D. Aslanova¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Antonina G. Solopova¹, Viktoria O. Bitsadze¹,
Alexander V. Vorobev¹, Jean-Christophe Gris^{1,2}, Ismail Elalamy^{1,3,4},
Nataliya A. Makatsariya¹, Diana Yu. Zabolotnaya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

³Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

⁴Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France

Corresponding author: Jamilya Kh. Khizroeva, e-mail: jamatotu@gmail.com

Abstract

Introduction. Current generally accepted clinical and laboratory criteria for antiphospholipid syndrome (APS) have been clearly determined, which include vascular thrombosis and pregnancy complications in patients with circulating antiphospholipid antibodies (aPLs). However, in the last several years, aPLs have become a common finding in patients with malignancies. Accumulating data provide strong evidence for such association and suggests that thrombosis in cancer patients may be related to aPLs activity. According to global publications, aPLs circulation in cancer patients varies from 15 to 74 %, which may be due to differences in clinical characteristics of cancer patients examined as well as distinct interpretations on aPLs diagnostic tests.

Aim: to determine aPLs profile in patients with malignant neoplasms of the female reproductive system, identify an association between aPLs and thrombosis as well as degree of disease progression and outcome.

Materials and Methods. A single-center observational study was conducted with 130 women, among which 70 subjects had adenocarcinoma of the uterine body, cervix and ovaries. Sixty age-matched apparently healthy women lacking thrombotic complications were included into control group. All study participants were examined for circulating lupus anticoagulant as well as anti-cardiolipin antibodies (aCLs), anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies (anti- β_2 -GP1), annexin V antibodies, and anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies (anti-PS-PT) IgG and IgM by using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Moderate or low aPLs titers were found in 34.2 % of patients with uterine, cervical and ovarian cancer. Ten (14.2 %) of 70 women in main study group had thrombosis so that aPLs were detected only in 5 of 10 women with thrombosis. No significant differences between patients with thrombosis and without thrombotic complications in gynecological cancer were observed. In addition, assessed parameters had no impact on relapse-free survival in cancer patients. However, a significant relation was found between circulating aCLs (IgG, IgM) and anti-PS-PT (IgG, IgM) as well as degree of oncological process. In addition, a significant association was found between aCLs isotype IgG ($p = 0.017$) and disease relapse.

Conclusion. Although thrombosis along with acute thrombosis is a hallmark of APS patients, they demonstrate other non-thrombotic manifestations, one of which is the impact on tumor growth invasion and progression.

Keywords: antiphospholipid antibodies, aPLs, cancer, cancer-associated thrombosis, anti-cardiolipin antibodies, aCLs, anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, anti- β_2 -GP1, tumor progression

For citation: Aslanova Z.D., Khizroeva J.Kh., Solopova A.G., Bitsadze V.O., Vorobev A.V., Gris J.-C., Elalamy I., Makatsariya N.A., Zabolotnaya D.Yu. Antiphospholipid antibodies as a potential factor of tumor progression. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):8–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.473>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Антифосфолипидные антитела (АФА) широко распространены при аутоиммунных заболеваниях и в основном связаны с тромбоэмболическими явлениями, которые являются второй причиной смерти онкобольных.
- ▶ Повышенные уровни и высокая распространенность АФА были обнаружены и при различных злокачественных новообразованиях, что позволяет предположить, что тромбозы у онкобольных могут быть связаны с действием АФА.

Что нового дает статья?

- ▶ У больных раком частота выявления АФА выше, чем в общей популяции, и составляет 34,28 %.
- ▶ В нашем исследовании не установлена патогенетическая роль АФА в развитии тромбоэмболических осложнений у женщин с аденокарциномой шейки матки, тела матки и яичников. Только высокие титры АФА у небольшой когорты онкобольных ассоциировались с тромбозами.
- ▶ Выявлена статистически значимая взаимосвязь между циркулирующей антител к кардиолипину изотипа IgG ($p = 0,016$), изотипа IgM ($p = 0,012$) и антител к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу изотипа IgG ($p = 0,005$), изотипа IgM ($p = 0,015$) со степенью онкологического процесса, а также влияние антител к кардиолипину изотипа IgM ($p = 0,017$) на рецидив заболевания.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ АФА могут рассматриваться как потенциальный фактор риска развития или прогрессирования рака.
- ▶ АФА могут индуцировать экспрессию тканевого фактора и фактора роста эндотелия сосудов в эндотелиальных клетках и моноцитах, усиливать инфильтрацию лейкоцитами и инвазию опухоли, что приводит к ускорению ангиогенеза и прогрессирования опухоли.
- ▶ Необходимо рассмотреть возможность скрининга на АФА пациентов со злокачественными новообразованиями.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Antiphospholipid antibodies (aPLs) are widespread in autoimmune diseases mainly being associated with thromboembolic events as the second cause of death in cancer patients.
- ▶ Elevated aPLs levels and high prevalence have also been found in various malignancies, suggesting that thrombosis in cancer patients may be related to aPLs action.

What are the new findings?

- ▶ In cancer patients, aPLs prevalence is higher than in the general population comprising 34.28 %.
- ▶ Our study established no pathogenetic role for aPLs in developing thromboembolic complications during adenocarcinoma of the cervix, uterine body and ovaries. Only high aPLs titers in a small cancer patient cohort were associated with thrombosis.
- ▶ A significant relation was revealed between level of circulating anti-cardiolipin IgG ($p = 0,016$) and IgM ($p = 0,012$) antibodies as well as anti-phosphatidylserine-prothrombin complex IgG ($p = 0,005$) and IgM ($p = 0,015$) antibodies and degree of oncological process as well as the effect of anti-cardiolipin IgM antibodies ($p = 0.017$) on disease relapse.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ aPLs may be considered a potential risk factor for cancer development or progression.
- ▶ aPLs can induce expression of tissue factor and vascular endothelial growth factor in endothelial cells and monocytes and promote leukocyte infiltration and tumor invasion resulting in accelerated angiogenesis and tumor progression.
- ▶ An opportunity for aPLs screening in patients with malignancy should be assessed.

Введение / Introduction

Современные общепринятые клиничко-лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома (АФС) хорошо известны и включают сосудистый тромбоз и осложнения беременности у пациентов с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) – волчаночного антикоагулянта (ВА), высокие титры антител к кардиолипину (англ. anti-cardiolipin antibodies, aCL) и β_2 -гликопротеину 1 (англ. anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, anti- β_2 -GP1). Сосудистый тромбоз может быть артериальным, венозным или сосудов мелкого калибра в любых тканях или органах и должен быть объективно подтвержден визуализацией или гистопатологией. Заболевания сердечных клапанов, сетчатое ливедо, тромбоцитопения и нефропатия являются не-критериальными клиническими проявлениями АФС, которые могут проявляться изолированно или в сочетании с тромбозом и/или заболеваемостью во время беременности. Рецепторы АФА в большом количестве

находятся во многих органах и тканях, что обуславливает такую разнообразную клиническую картину АФС.

Хотя АФА в первую очередь связаны с АФС, они не являются специфичными исключительно для АФС; циркуляцию АФА можно найти у здоровых людей, у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, с инфарктом миокарда, инсультом, мигренями. В последние нескольких лет стали говорить и о взаимосвязи АФА и рака: повышенные уровни и высокая распространенность АФА были обнаружены при различных злокачественных новообразованиях [1].

По данным мировой литературы, циркуляция АФА у онкологических больных варьирует от 15 до 74 %. Такой значительный разброс обусловлен отчасти различиями в дизайне исследований и непоследовательными определениями «АФА-позитивности» [2, 3]. Кроме того, различия в распространенности АФА в популяции онкологических больных могут быть обусловлены различиями в клинических характеристиках включенных в исследование онкологических

пациентов. Например, проспективное исследование недавно диагностированных амбулаторных больных раком, получающих химиотерапию, продемонстрировало, что АФА встречались у 18,7 % онкологических больных, стойкая циркуляция АФА через 12 нед сохранялась у 14,6 %. При этом наличие АФА в 3,6 раз повышало риск артериальных и венозных тромбозов у амбулаторных онкологических пациентов [4]. Однако исследование тяжелых онкобольных, находившихся более 48 ч в отделении интенсивной терапии, показало, что частота циркуляции АФА составила 74 % [5].

Точные механизмы, ответственные за продукцию АФА у больных раком, еще полностью не изучены, однако было предложено несколько гипотез, объясняющих у них наличие АФА [6]:

1) выработка аутоантител иммунной системой в ответ на опухолевые антигены. Опухолевые клетки могут продуцировать измененные или мутировавшие белки (неоантигены), которые иммунная система распознает как чужеродные. В отличие от ассоциированных с опухолью антигенов, которые в избытке экспрессируются раковыми клетками и могут присутствовать в нормальных тканях, неоантигены являются исключительно опухолеспецифичными, не кодируются зародышевой линией и распознаются адаптивной иммунной системой как чужеродные эпитопы. Открытие неоантигенов опухоли и определение их приоритетности является неотъемлемой частью продвижения следующего поколения методов иммунотерапии рака. Некоторые исследования предполагают, что эти опухолевые неоантигены могут иметь сходство с фосфолипидсвязывающими белками, приводя к образованию АФА [7, 8];

2) секреция АФА непосредственно опухолевыми клетками; нарушение регуляции иммунного ответа. Рак может нарушить хрупкий баланс иммунной системы, приводя к выработке антител против собственных антигенов, таких как фосфолипиды [9]. Это нарушение регуляции может быть результатом хронического воспаления, иммунной дисфункции или вызванных опухолью изменений активности иммунных клеток;

3) распространение или перемещение эпитопа, когда иммунная система меняет направление на другие эпитопы, отличные от первичного. В некоторых случаях антигены, ассоциированные с раком, могут вызывать иммунный ответ против нормальных антигенов. Это явление, известное как распространение эпитопа, может привести к выработке антител против фосфолипидсвязывающих белков.

Как известно, АФА проявляют различную биологическую активность. Многочисленные экспериментальные модели рака молочной железы (РМЖ) *in vivo* продемонстрировали, что введение IgG АФА, полученные у пациентов с аутоиммунным заболеванием, быстро ускоряет ангиогенез опухоли и последующую прогрессию опухоли, особенно при медленно расту-

щих бессосудистых опухолях. Действие АФА было локальным по отношению к участку опухоли и вызвало лейкоцитарную инфильтрацию и инвазию опухоли. Опухолевые клетки, обработанные АФА-положительным IgG, экспрессировали множество проангиогенных генов, включая фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) [10], тканевой фактор (англ. tissue factor, TF) и колониестимулирующий фактор 1 (англ. colony stimulating factor 1, CSF1) [11]. Повышая проницаемость сосудов, аутоантитела к антифосфолипидам способны увеличивать утечку протонов через внутреннюю мембрану митохондрий и снижать способность АТФ-азы продуцировать АТФ, приводя к некрозу [12]. В митохондриях электроны, проходящие через систему переноса электронов, перемещают протоны через внутреннюю мембрану митохондрий и тем самым создают электрохимический градиент, который используется для синтеза АТФ [9]. Неизбежно происходит некоторая утечка электронов, и их последующая реакция с кислородом приводит к образованию реактивных форм кислорода (англ. reactive oxygen species, ROS) в виде супероксида (O_2^-) [13]. АФА взаимодействуют с митохондриями, индуцируя выработку оксида азота (NO) и ROS, способствуя окислительному стрессу и, в конечном счете, образованию опасных внеклеточных везикул (англ. extracellular vesicles, EVs) [14].

Ранее EVs рассматривали как «мешки для мусора» для удаления клеточных компонентов. Они легко обнаруживаются в различных жидкостях организма, включая кровь, мочу и слюну, и могут служить отличным биомаркером для мониторинга возникновения, прогрессирования и прогноза рака, а также для прогнозирования эффективности схем лечения. EVs способствуют различным стадиям метастазирования рака, таким как стимулирование ангиогенеза, модуляция иммунной системы и формирование преметаастической ниши [15, 16]. Исследования *in vitro* демонстрируют значительное повышение уровня эндотелиальных EVs после стимуляции эндотелиальных клеток антифосфолипидными антителами [14].

Многие опухолевые клетки продуцируют TF, который является центральным фактором каскада свертывания и может стимулировать ангиогенез либо посредством прокоагулянтной функции и активации тромбоцитов, либо альтернативно, путем прямой активации активируемого протеазой рецептора-2 (англ. protease-activated receptor-2, PAR2) и проангиогенной передачи сигналов в эндотелиальных клетках [17]. Экспериментальные модели на животных показали, что АФА обладают потенциальными проонкогенными свойствами, которые опосредуются тканевым фактором. АФА активируют экспрессию проангиогенных генов в клетках опухоли, индуцируют TF-зависимую васкуляризацию в небольших, медленно растущих бессосудистых опухолях и способствуют

прогрессированию опухоли на нескольких мышинных моделях РМЖ; т. е. ТФ, полученный из опухолевых клеток, в присутствии АФА способствовал быстрому прогрессированию опухоли по сравнению с образцами без присутствия АФА [11].

Помимо влияния на стимуляцию ангиогенеза и прогрессирование опухоли, ТФ является мощным прокоагулянтом, повышающим риск тромбозомических осложнений (ТЭО) у больных раком [17]. Тромбоз является одним из самых грозных осложнений онкологического процесса и занимает второе место среди всех причин летальных исходов [18]. ТФ, продуцируемый злокачественными клетками, по-видимому, запускает каскад свертывания, приводящий к образованию фактора Ха (FХа), в то время как некоторые раковые клетки могут продуцировать противораковый прокоагулянт, который действует непосредственно на FХа.

В дополнение к потенциальному прокоагулянтному эффекту раковых клеток, некоторые виды противоопухолевой терапии могут быть дополнительной причиной рак-ассоциированного тромбоза. Было обнаружено, что различные химиотерапевтические препараты, включая метотрексат, циклофосфамид, цисплатин, доксорубин, 5-фторурацил и леналидомид, связаны с шестикратным повышенным риском венозных тромбозомических осложнений (ВТЭО) и значительно повышают риск смертности [19]. Другие причины включают общую реакцию организма на опухоль, использование центральных венозных катетеров, венозный застой из-за сдавления кровеносных сосудов опухолью и длительную иммобилизацию онкологических больных в критическом состоянии [20]. Наличие же АФА может усиливать этот риск или может быть одной из причин тромбозов, ассоциированных с опухолью [21].

Кроме того, злокачественные новообразования могут являться причиной неспровоцированного тромбоза. Почти у 10 % пациентов с идиопатическим тромбозом в течение следующих 5–10 лет после первоначального диагноза тромбоза могут быть диагностированы онкологические заболевания. Эта ассоциация хорошо известна еще со времен Армана Труссо, который в 1865 г. описал наличие мигрирующих тромбозов у опухолевых пациентов [22, 23].

Некоторые авторы отмечают, что онкологические пациенты с повышенным титром АФА, в основном с высокими титрами, больше подвержены ТЭО [24]. Высокие титры либо IgG, либо IgM изотипов были обнаружены у 10 из 13 АФА-позитивных онкологических больных с ТЭО по сравнению с 2 из 34 АФА-положительных онкологических пациентов без ТЭО ($p < 0,0001$) [25].

Цель: определение профиля АФА у больных со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы, выявление ассоциации АФА

с тромбозами, степенью прогрессирования заболевания и исходом.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено одноцентровое наблюдательное исследование с участием 130 женщин, из которых основную группу составили 70 пациенток с онкогинекологическими заболеваниями. Контрольную группу составили 60 практически здоровых женщин. Сбор клинического материала проводился с 2021 г. по 2023 г. на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Средний возраст всей когорты обследованных женщин составил 56,0 [47,0; 63,0] лет. У всех пациентов основной группы при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 75 лет; подтвержденный диагноз аденокарциномы шейки, тела матки и аденокарциномы яичников по данным клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических исследований; пациенты с тромботическими осложнениями в анамнезе; комплаентность и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из основной группы: молодой (младше 18 лет) или пожилой (старше 75 лет) возраст; другие типы онкогинекологического рака; тяжелая сопутствующая патология, которая может повлиять на результат исследования; психические заболевания; беременность; нежелание продолжать участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые женщины без диагностированного онкологического заболевания и без тромботического анамнеза в возрасте от 18 до 75 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из контрольной группы: отказ от участия в исследовании.

Методы исследования / Study methods

На первом этапе проводился сбор анамнеза (онкологический, соматический, семейный, акушерско-гинекологический, тромботический). Поскольку большинство всех случаев рака эндометрия, рака шейки матки и яичников являются аденокарциномами, в исследование были включены женщины только с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы. Рутинное лабораторное исследование включало общий анализ крови, биохимическое исследование крови, показатели гемостаза –

содержание фибриногена, протромбина и D-димера, протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время. Материалом для исследования служили образцы плазмы, полученные в первый день госпитализации в ФГБУ РНЦРР Минздрава России (до начала терапии). Инструментальная диагностика включала компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза. По данным КТ, рентгенографии и УЗИ оценивали степень распространенности онкологического процесса и анатомические особенности пациента, а результаты МРТ отражали степень метастазирования онкогинекологического заболевания. Оценка состояния сосудов и вен нижних конечностей с целью выявления тромбов, определение скорости кровотока и других характеристик осуществляли с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) нижних конечностей.

В дальнейшем образцы плазмы всех участниц исследования были протестированы на наличие АФА. Диагностика АФА включала в себя определение изотипов IgG/IgM традиционных критериальных антител к кардиолипину и к β_2 -GP1, а также некритериальных антител к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (англ. anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, anti-PS-PT) и аннексину V. Определение АФА проводили иммуноферментным методом (ИФА) с помощью коммерческих наборов (Orgentec Diagnostica GmbH, Германия). Определение ВА было основано на удлинении времени свертывания с использованием яда гадюки Рассела (англ. dilute Russel's viper venom time, dRVVT), производитель CoaDATA 4004 (Германия).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и ее последующими изменениями. До включения в исследование пациенты давали свое устное и письменное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 10-21 от 17.06.2021.

Статистический анализ / Statistical analysis

Вычисляли абсолютные и относительные частоты (% от общего числа наблюдений), медианы с интерквартильным интервалом (Me [Q_{25} ; Q_{75}]).

Формализация и формирование собранных клинических данных выполнялась на базе электронной таблицы Microsoft Excel. Обработка статистических данных проводилась с использованием программно-

го обеспечения SPSS для Windows, версия 26.0 (SPSS, США). Для определения статистической значимости различий средних величин использовали U-критерия Манна–Уитни. Для выявления статистической значимости сравниваемых признаков использовали однофакторный дисперсионный анализ с расчетом точного критерия Фишера или критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие в зависимости от количества сопряженных признаков. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

В исследовании приняли участие в общей сложности 130 человек, включая 70 онкологических больных основной группы и 60 здоровых женщин контрольной группы, соответствующих по возрасту (табл. 1, 2).

Общая характеристика участниц исследования представлена в таблице 2. Не было статистических различий по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) в обеих группах.

В основной группе было статистически значимо больше ($p < 0,002$) женщин в менопаузе (табл. 3).

Отмечено статистически значимое увеличение значений АЧТВ (табл. 4) у онкогинекологических пациенток по сравнению со здоровыми женщинами ($p = 0,004$), что связано с циркуляцией АФА в основной группе.

Проведено сравнение пациенток с онкологической патологией со здоровыми женщинами по наличию АФА (табл. 5). У 24 (34,28 %) пациенток основной группы была выявлена циркуляция АФА. В 20 случаях это были низкие титры АФА и в 4 случаях – высокие титры. Из них антитела к β_2 -GP1 изотипа IgG были обнаружены у 6 пациенток, антитела к β_2 -GP1 изотипа IgM – у 4 женщин с онкогинекологическим диагнозом; aCL IgG встретились у 1 пациентки, aCL IgM – у 8; антитела к аннексину V IgG – у 10, IgM – также у 10 пациенток; антитела к PS-PT IgG – у 4, IgM – у 4 пациенток. В контрольной группе АФА были обнаружены у 4 (6,7 %) женщин: антитела к β_2 -GP1 IgM – у 2, антитела к β_2 -GP1 IgG – у 2, антитела к аннексину V IgM – у 2 обследованных.

У 10 (14,2 %) из 70 женщин основной группы в анамнезе были тромбозы (9 случаев венозного тромбоза и 1 артериальный тромбоз): 1 – тромбоз глубоких вен (ТГВ) левой голени, гетерозиготная форма мутации в гене фактора V Лейден; 2 – илеофemorальный тромбоз слева, из сопутствующих заболеваний – цирроз печени, псориаз; 3 – тромбоз подколенных артерий, циркуляция ВА, гетерозиготная форма мутации в гене фактора V Лейден; 4 – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), циркуляция aCL изотипа IgM, антитела к PS-PT изотипов IgG и IgM; 5 – тромбоз параметральных вен, циркуляция антител к β_2 -GP1 изо-

Таблица 1. Стадии рака у пациентов основной группы (n = 70).**Table 1.** Cancer stages in main group patients (n = 70).

Тип рака Cancer type	Категория классификации TNM, стадия The TNM classification category, stage	Значение Value	n (%)
Рак шейки матки, C53, n = 8 Cervical cancer, C53, n = 8	T	2	4 (50,0)
		3	4 (50,0)
	N	1	8 (100,0)
		M	0
	Стадия Stage	Ib1	4 (50,0)
		IIIa	4 (50,0)
Рак тела матки, C54, n = 38 Uterine cancer, C54, n = 38	T	1	6 (16,0)
		2	22 (58,0)
		4	10 (26,0)
	N	0	6 (16,0)
		1	28 (74,0)
		2	4 (10,0)
	M	0	34 (90,0)
		1	4 (10,0)
	Стадия Stage	Ia	12 (32,0)
		Ib	12 (32,0)
		IIIa	6 (16,0)
		IIIc	4 (10,0)
		IV	4 (10,0)
	Рак яичников, C56, n = 24 Ovarian cancer, C56, n = 24	T	2
3			2 (8,0)
4			16 (67,0)
N		0	10 (42,0)
		1	14 (58,0)
M		0	22 (92,0)
		1	2 (8,0)
Стадия Stage		Ia	2 (8,0)
		Ic	2 (8,0)
		II	2 (8,0)
		IIIc	16 (67,0)
		IV	2 (8,0)

Примечание: T – опухоль; N – узел; M – метастаз.

Note: T – tumor; N – nodes; M – metastasis.

типа IgM; 6 – ТГВ левой голени после химиотерапии; 7 – ТЭЛА после хирургического вмешательства; 8 – илеофemorальный тромбоз, циркуляция anti-β₂-GP1 изотипа IgM; 9 – катетер-ассоциированный тромбоз, антитела к PS-PT изотипа IgM и к аннексину V изотипа IgG; 10 – тромбоз параметральных вен.

Обращает на себя внимание, что у 5 из 10 женщин с отягощенным тромботическим анамнезом наблюдалась циркуляция АФА. В одном случае тромбоза у АФА-позитивной онкобольной был выявлен высокий титр АФА. В 3 случаях наблюдался низкий титр АФА,

однако имела место одновременная циркуляция двух видов антител – к кардиолипину и PS-PT, либо к PS-PT и к аннексину V. У пятой пациентки были выявлены циркуляция АФА и гетерозиготная мутация в гене FV Лейден. Изолированная циркуляция АФА была выявлена лишь у 4 женщин с тромбозами. Статистически значимых различий между онкологическими пациентками с тромбозами и без тромботических осложнений в анамнезе выявлено не было (табл. 6).

Обращает на себя внимание выявленная статистически значимая взаимосвязь между циркуляцией aCL

Таблица 2. Антропометрические данные.

Table 2. Anthropometric data.

Показатель Parameter		Основная группа Main group n = 70	Контрольная группа Control group n = 60	p
Возраст, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Age, years, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		49,0 [42,0; 59,0]	46,0 [35,0; 53,3]	0,119
ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] BMI, kg/m ² , Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		25,1 [23,1; 29,1]	25,9 [21,1; 27,9]	0,689
ИМТ, кг/м ² , n (%) BMI, kg/m ² , n (%)	Дефицит веса, ИМТ < 18,5 Weight deficiency, BMI < 18,5	0	6 (10,0)	0,623
	Нормальный вес, 18,5 ≤ ИМТ < 25 Normal weight, 18,5 ≤ BMI < 25	22 (31,0)	22 (37,0)	
	Избыточный вес, 25 ≤ ИМТ < 30 Overweight, 25 < BMI ≤ 30	32 (46,0)	22 (37,0)	
	Ожирение I степени, 30 ≤ ИМТ < 35 Obesity degree I, 30 ≤ BMI < 35	6 (9,0)	8 (13,0)	
	Ожирение II степени, 35 ≤ ИМТ < 40 Obesity degree II, 35 ≤ BMI < 40	6 (9,0)	2 (3,0)	
	Ожирение III степени, ИМТ ≥ 40 Obesity degree III, ИМТ ≥ 40	4 (6,0)	0	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; p – значимость различий между группами.

Note: BMI – body mass index; p – significant inter-group differences.

Таблица 3. Гинекологический анамнез.

Table 3. Gynecological anamnesis.

Показатель Parameter		Основная группа Main group n = 70	Контрольная группа Control group n = 60	p
Менопауза, n (%) Menopause, n (%)		62 (89,0)	26 (43,0)	0,002
Возраст начала менопаузы, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Menopause-onset age, years, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		50,0 [48,0; 51,0]	48,0 [46,3; 50,0]	0,228
Возраст начала менархе, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Menarche-onset age, years, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		13,0 [12,0; 14,0]	13,0 [12,0; 14,0]	0,855
Продолжительность цикла, дни, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Menstrual length, days, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		28,0 [28,0; 28,0]	28,0 [28,0; 29,3]	0,832
Продолжительность менархе, дни, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Menarche length, days, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		5,0 [5,0; 5,5]	5,0 [5,0; 6,25]	0,807
Беременность, n (%) Pregnancy, n (%)		58 (83,0)	50 (83,0)	0,880
Количество беременностей, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Gravidity, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		3,5 [1,0; 4,25]	1,0 [2,0; 3,0]	0,365
Роды, n (%) Delivery, n (%)		56 (80,0)	44 (73,0)	0,743
Количество родов, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Parity, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,75; 2,00]	0,569
Аборты, n (%) Abortions, n (%)		40 (57,0)	22 (37,0)	0,215
Количество абортов, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Number of abortions, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]		1,5 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,102

Примечание: выделены значимые различия между группами.

Note: significant inter-group differences are highlighted.

Таблица 4. Показатели гемостаза.

Table 4. Hemostasis parameters.

Показатель Parameter	Нормальные значения Normal values	Основная группа Main group n = 70 Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Контрольная группа Control group n = 60 Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
АЧТВ, с / APTT, s	20–40	31,2 [29,9; 34,4]	28,0 [27,0; 31,0]	0,004
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2–4	2,90 [2,48; 3,20]	2,70 [2,58; 3,00]	0,562
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	11–16	14,0 [12,0; 15,0]	13,0 [12,0; 14,3]	0,242
Протромбиновый индекс, % Prothrombin index, %	80–110	89,0 [85,0; 103,0]	90,5 [82,3; 103,0]	0,636
Тромбиновое время, с / Thrombin time, s	14–21	17,5 [16,0; 19,0]	17,0 [15,0; 19,0]	0,495
МНО / INR	0,85–1,35	0,995 [0,95; 1,00]	0,995 [0,95; 1,00]	0,830

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; выделены значимые различия между группами.

Note: APTT – activated partial thromboplastin time; INR – international normalized ratio; significant inter-group differences are highlighted.

Таблица 5. Циркуляция антифосфолипидных антител.

Table 5. Antiphospholipid antibodies level.

Показатель Parameter	Нормальные значения, МЕ/мл Normal values, IU/ml	Основная группа Main group n = 70 Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Контрольная группа Control group n = 60 Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
Антитела к кардиолипину, IgG Anti-cardiolipin antibodies, IgG	< 10	0,72 [0,43; 2,72]	0,99 [0,42; 1,49]	0,242
Антитела к кардиолипину, IgM Anti-cardiolipin antibodies, IgM	< 7	3,55 [0,92; 12,34]	1,65 [1,00; 2,11]	0,030
Антитела к β ₂ -гликопротеину 1, IgG Anti-β ₂ -glycoprotein 1 antibodies, IgG	< 5	3,38 [0,81; 13,70]	2,86 [0,45; 11,79]	0,783
Антитела к β ₂ -гликопротеину 1, IgM Anti-β ₂ -glycoprotein 1 antibodies, IgM	< 5	2,04 [0,37; 14,49]	0,99 [0,42; 1,23]	0,174
Антитела к аннексину V, IgG Annexin V antibodies, IgG	< 5	4,41 [1,29; 12,00]	2,11 [0,86; 11,59]	0,432
Антитела к аннексину V, IgM Annexin V antibodies, IgM	< 5	3,90 [0,77; 12,38]	1,86 [0,96; 2,71]	0,012
Антитела к фосфатидилсерин- протромбиновому комплексу, IgG Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgG	< 12	4,22 [1,06; 37,65]	2,12 [1,33; 3,00]	0,257
Антитела к фосфатидилсерин- протромбиновому комплексу, IgM Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgM	< 12	7,91 [1,06; 99,98]	2,40 [0,84; 3,20]	0,280

Примечание: выделены значимые различия между группами.

Note: significant inter-group differences are highlighted.

(IgG, IgM) и антител к PS-PT (IgG, IgM) и стадией онкологического процесса у пациенток основной группы (табл. 7).

Исследование влияния АФА на рецидив заболевания (табл. 8) показал значимую взаимосвязь с уровнем антител к кардиолипину изотипа IgM (p = 0,017).

С целью выявления предикторов среди оцениваемых показателей (АФА), оказывающих значимое влия-

ние на безрецидивную выживаемость больных с раком, проведен многофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). В таблице 9 представлены показатели отношения рисков, полученные при использовании модели пропорциональных рисков Кокса.

Сформированная модель не имеет статистической значимости (p = 0,078). Также исследованные

Таблица 6. Циркуляция антифосфолипидных антител у онкологических больных (основная группа) в зависимости от наличия и отсутствия тромбоза в анамнезе.

Table 6. A relation between antiphospholipid antibodies level related to former thrombosis in cancer patients (main group).

Показатель Parameter	Нормальные значения, МЕ/мл Normal values, IU/ml	Пациентки с тромбозом Patients with thrombosis n = 10 Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Пациентки без тромбоза Patients without thrombosis n = 60 Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
Антитела к кардиолипину, IgG Anti-cardiolipin antibodies, IgG	< 10	2,64 [0,99; 5,59]	0,68 [0,66; 4,34]	0,541
Антитела к кардиолипину, IgM Anti-cardiolipin antibodies, IgM	< 7	3,17 [1,82; 5,18]	7,00 [4,58; 7,14]	0,359
Антитела к β ₂ -гликопротеину 1, IgG Anti-β ₂ -glycoprotein 1 antibodies, IgG	< 5	2,01 [0,78; 3,84]	3,90 [3,51; 4,92]	0,173
Антитела к β ₂ -гликопротеину 1, IgM Anti-β ₂ -glycoprotein 1 antibodies, IgM	< 5	4,01 [0,86; 6,85]	5,50 [3,27; 5,73]	0,827
Антитела к аннексину V, IgG Annexin V antibodies, IgG	< 5	3,20 [2,01; 4,40]	4,38 [3,97; 5,69]	0,275
Антитела к аннексину V, IgM Annexin V antibodies, IgM	< 5	3,72 [1,68; 4,12]	2,95 [2,08; 3,58]	0,694
Антитела к фосфатидилсерин- протромбиновому комплексу, IgG Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgG	< 12	5,60 [1,80; 8,50]	2,61 [2,21; 7,55]	0,896
Антитела к фосфатидилсерин- протромбиновому комплексу, IgM Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgM	< 12	4,96 [2,83; 6,38]	3,61 [3,15; 8,76]	0,827

Таблица 7 (начало). Циркуляция антифосфолипидных антител у онкологических больных (основная группа) в зависимости от стадии онкологического процесса.

Table 7 (beginning). A relation between level of circulating antiphospholipid antibodies and stage of oncological process in cancer patients (main group).

Показатель Parameter	Нормальные значения, МЕ/мл Normal values, IU/ml	Стадия заболевания Disease stage n (%)	Значение показателя Parameter value Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
Антитела к кардиолипину, IgG Anti-cardiolipin antibodies, IgG	< 10	I – 34 (48,6)	1,50 [0,67; 4,17]	p _{I-II} = 0,885; p _{I-III} = 0,325; p _{I-IV} = 0,026 ; p _{II-III} = 0,557; p _{II-IV} = 0,408; p _{III-IV} = 0,994
		II – 6 (8,6)	1,29 [0,86; 4,72]	
		III – 24 (34,2)	4,12 [1,41; 8,91]	
		IV – 6 (8,6)	6,39 [5,58; 7,20]	
Антитела к кардиолипину, IgM Anti-cardiolipin antibodies, IgM	< 7	I – 34 (48,6)	3,01 [1,08; 5,42]	p _{I-II} = 0,693; p _{I-III} = 1,0; p _{I-IV} = 0,021 ; p _{II-III} = 0,860; p _{II-IV} = 0,408; p _{III-IV} = 0,392
		II – 6 (8,6)	3,17 [1,45; 5,22]	
		III – 24 (34,2)	3,83 [1,73; 5,80]	
		IV – 6 (8,6)	15,2 [11,1; 19,4]	
Антитела к β ₂ -гликопротеину 1, IgG Anti-β ₂ -glycoprotein 1 antibodies, IgG	< 5	I – 34 (48,6)	2,56 [1,07; 4,12]	p _{I-II} = 0,946; p _{I-III} = 0,990; p _{I-IV} = 1,0; p _{II-III} = 0,953; p _{II-IV} = 1,0; p _{III-IV} = 1,0
		II – 6 (8,6)	1,67 [1,50; 1,84]	
		III – 24 (34,2)	2,34 [1,54; 3,51]	
		IV – 6 (8,6)	2,34 [1,56; 3,12]	
Антитела к β ₂ -гликопротеину 1, IgM Anti-β ₂ -glycoprotein 1 antibodies, IgM	< 5	I – 34 (48,6)	3,84 [0,89; 5,51]	p _{I-II} = 0,983; p _{I-III} = 0,653; p _{I-IV} = 0,354; p _{II-III} = 0,862; p _{II-IV} = 0,408; p _{III-IV} = 0,723
		II – 6 (8,6)	2,44 [1,65; 3,22]	
		III – 24 (34,2)	5,62 [2,01; 7,72]	
		IV – 6 (8,6)	9,96 [7,73; 12,2]	

Таблица 7 (окончание). Циркуляция антифосфолипидных антител у онкологических больных (основная группа) в зависимости от стадии онкологического процесса.

Table 7 (ending). A relation between level of circulating antiphospholipid antibodies and stage of oncological process in cancer patients (main group).

Показатель Parameter	Нормальные значения, МЕ/мл Normal values, IU/ml	Стадия заболевания Disease stage n (%)	Значение показателя Parameter value Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
Антитела к аннексину V, IgG Annexin V antibodies, IgG	< 5	I – 34 (48,6)	3,63 [2,53; 5,01]	p _{I-II} = 0,983; p _{I-III} = 0,653; p _{I-IV} = 0,354; p _{II-III} = 0,862; p _{II-IV} = 0,408; p _{III-IV} = 0,723
		II – 6 (8,6)	1,65 [1,47; 1,83]	
		III – 24 (34,2)	4,22 [2,80; 4,40]	
		IV – 6 (8,6)	3,88 [2,33; 5,43]	
Антитела к аннексину V, IgM Annexin V antibodies, IgM	< 5	I – 34 (48,6)	3,89 [3,00; 4,34]	p _{I-II} = 0,919; p _{I-III} = 0,899; p _{I-IV} = 0,185; p _{II-III} = 0,994; p _{II-IV} = 0,408; p _{III-IV} = 0,320
		II – 6 (8,6)	3,14 [2,71; 3,58]	
		III – 24 (34,2)	2,90 [1,68; 4,14]	
		IV – 6 (8,6)	0,605 [0,307; 0,902]	
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, IgG Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgG	< 12	I – 34 (48,6)	2,17 [1,41; 3,41]	p _{I-II} = 0,998; p _{I-III} = 0,011 ; p _{I-IV} = 0,026 ; p _{II-III} = 0,260; p _{II-IV} = 0,408; p _{III-IV} = 0,862
		II – 6 (8,6)	3,51 [2,46; 4,55]	
		III – 24 (34,2)	8,54 [8,10; 11,7]	
		IV – 6 (8,6)	11,8 [11,4; 12,1]	
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, IgM Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgM	< 12	I – 34 (48,6)	4,80 [2,87; 5,74]	p _{I-II} = 0,885; p _{I-III} = 0,996; p _{I-IV} = 0,012 ; p _{II-III} = 1,0; p _{II-IV} = 0,408; p _{III-IV} = 0,200
		II – 6 (8,6)	3,75 [2,95; 4,56]	
		III – 24 (34,2)	3,92 [1,30; 7,92]	
		IV – 6 (8,6)	13,2 [12,8; 13,6]	

Примечание: выделены значимые различия в уровне антител у онкологических пациенток с различными стадиями (I–IV) заболевания.

Note: significantly differed antibodies level in cancer patients at varying disease stages (I–IV) is highlighted.

Таблица 8. Циркуляция антифосфолипидных антител у онкологических больных (основная группа) в зависимости от наличия рецидива.

Table 8. Relapse-based antiphospholipid antibodies level in cancer patients (main group).

Показатель Parameter	Нормальные значения, МЕ/мл Normal values, IU/ml	Пациентки с рецидивом Relapsed patients n = 32 Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Пациентки без рецидива Non-relapsed patients n = 38 Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
Антитела к кардиолипину, IgG Anti-cardiolipin antibodies, IgG	< 10	0,65 [0,56; 2,40]	1,21 [0,70; 1,77]	0,254
Антитела к кардиолипину, IgM Anti-cardiolipin antibodies, IgM	< 7	3,17 [2,33; 6,15]	1,82 [0,92; 2,40]	0,017
Антитела к β ₂ -гликопротеину 1, IgG Anti-β ₂ -glycoprotein 1 antibodies, IgG	< 5	0,94 [0,67; 1,94]	0,81 [0,32; 1,08]	0,253
Антитела к β ₂ -гликопротеину 1, IgM Anti-β ₂ -glycoprotein 1 antibodies, IgM	< 5	1,38 [0,81; 4,06]	0,77 [0,43 – 1,35]	0,062
Антитела к аннексину V, IgG Annexin V antibodies, IgG	< 5	1,90 [0,39; 4,22]	2,46 [0,49; 4,34]	0,756
Антитела к аннексину V, IgM Annexin V antibodies, IgM	< 5	1,68 [0,02; 3,33]	1,76 [0,69; 3,96]	0,442
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, IgG Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgG	< 12	4,70 [1,80; 8,20]	2,24 [1,47; 5,93]	0,361
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, IgM Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgM	< 12	5,20 [2,77; 8,37]	2,68 [1,96; 4,28]	0,198

Примечание: выделены значимые различия в уровне антител у онкологических пациенток с рецидивом и без рецидива заболевания.

Note: significantly differed antibodies level in relapsed vs. non-relapsed cancer patients is highlighted.

Таблица 9. Связь между уровнем анализируемого параметра и безрецидивной выживаемостью.

Table 9. A relation between analyzed parameter level and relapse-free survival.

Показатель Parameter	Нормальные значения, МЕ/мл Normal values, IU/ml	p
Антитела к кардиолипину, IgG Anti-cardiolipin antibodies, IgG	< 10	0,136
Антитела к кардиолипину, IgM Anti-cardiolipin antibodies, IgM	< 7	0,276
Антитела к β_2 -гликопротеину 1, IgG Anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, IgG	< 5	0,186
Антитела к β_2 -гликопротеину 1, IgM Anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, IgM	< 5	0,181
Антитела к аннексину V, IgG Annexin V antibodies, IgG	< 5	0,474
Антитела к аннексину V, IgM Annexin V antibodies, IgM	< 5	0,144
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, IgG Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgG	< 12	0,218
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, IgM Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgM	< 12	0,734

факторы не повлияли на безрецидивную выживаемость больных с онкологическими заболеваниями.

Заключение / Conclusion

Хорошо известна патогенетическая роль АФА в развитии тромбозов и акушерских осложнений. Однако весьма ограничено количество исследований, посвященных распространенности и роли АФА у больных с аденокарциномой шейки матки, тела матки и аденокарциномой яичников. Наши результаты показывают, что умеренные или низкие титры АФА присутствуют у большого числа пациентов (34,2 %) с раком тела матки, шейки матки и раком яичников, что указывает на специфическую связь с онкогинекологическими опухолями. Как известно, пациенты с активными злокачественными новообразованиями подвержены высокому риску развития венозных и артериальных тромбозов, и в начале исследования мы предполагали, что циркуляция АФА является одним из факторов, который увеличивает этот риск. Однако мы не обнаружили достоверной взаимосвязи между циркуляцией АФА и развитием тромбозов у данных онкобольных. Не было выявлено статистически значимых различий между онкогинекологическими пациентками с тромбозами и без тромботических осложнений у женщин с онкогинекологическим раком. Возможно, это связано с тем, что в большинстве случаев определялся низкий титр АФА. Другой причиной может быть определение только изотипов IgG и IgM, но не изотипа IgA, наличие которого строго коррелирует с тромбозами.

Также по результатам нашего исследования АФА не оказали влияния на безрецидивную выживаемость пациенток с онкогинекологическим раком. Однако обращает на себя внимание выявление статистиче-

ски значимой взаимосвязи между циркуляцией АФА и степенью онкологического процесса: наличие aCLs изотипов IgG и IgM и антител к PS-PT изотипов IgG и IgM было ассоциировано с более тяжелой степенью опухолевого процесса. Кроме того, была обнаружена значимая связь уровня антител к кардиолипину изотипа IgM с рецидивом заболевания, что указывает на возможную патогенетическую роль АФА как потенциального фактора риска развития или прогрессирования рака шейки матки, тела матки и яичников. Поскольку связь АФА с тромбозами хорошо известна, основные исследования патологического влияния АФА при раке в основном сосредоточены на ТЭО, которые распространены при многих злокачественных новообразованиях. Хотя тромбозы и являются визитной карточкой АФС, помимо острого тромбоза АФС-пациенты демонстрируют другие нетромботические проявления (сетчатое ливедо, гемолитическая анемия, когнитивная дисфункция, хорея, судороги, пороки клапанов сердца, окклюзионная васкулопатия, легочная гипертензия, нефропатия, тромбоцитопения и др.), которые реализуются через активацию моноцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток, систему воспаления, формирование внеклеточных ловушек нейтрофилов. Возможно, АФА являются специфичным для пациента фактором, способствующим ангиогенному переключению опухоли и, как следствие, инвазии и прогрессии опухоли.

Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, чтобы установить, могут ли антитела к фосфолипидам использоваться в качестве диагностического инструмента при онкогинекологических заболеваниях для выявления пациентов с риском прогрессирования заболевания, рецидива рака и риска развития ТЭО.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 15.12.2023. В доработанном виде: 10.01.2024.	Received: 15.12.2023. Revision received: 10.01.2024.
Принята к печати: 25.01.2024. Опубликована онлайн: 26.01.2024.	Accepted: 25.01.2024. Published online: 26.01.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 10-21 от 17.06.2021.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University, Protocol No. 10-21 dated of June 17, 2021.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик jamatotu@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox jamatotu@gmail.com. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Gris J.C., Mousty É., Bouvier S. et al. Increased incidence of cancer in the follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome within the NOH-APS cohort. *Haematologica*. 2020;105(2):490–7. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.213991>.
- Cabrera-Marante O., Rodríguez de Frías E., Serrano M. et al. The weight of IgA anti-β₂glycoprotein I in the antiphospholipid syndrome pathogenesis: closing the gap of seronegative antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):8972. <https://doi.org/10.3390/ijms21238972>.
- Yoon K.H., Wong A., Shakespeare T., Sivalingam P. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. *Lupus*. 2003;12(2):112–6. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu328oa>.
- Kansuttiwivat C., Niprapan P., Tantiworawit A. et al. Impact of antiphospholipid antibodies on thrombotic events in ambulatory cancer patients. *PLoS One*. 2023;18(1):e0279450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279450>.
- Vassalo J., Spector N., de Meis E. et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2014;29(4):533–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.02.005>.
- Gómez-Puerta J.A., Cervera R., Espinosa G. et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(5):322–32. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.07.003>.
- Sawamura M., Yamaguchi S., Murakami H. et al. Multiple autoantibody production in a patient with splenic lymphoma. *Ann Hematol*. 1994;68(5):251–4. <https://doi.org/10.1007/BF01737426>.
- Tincani A., Taraborelli M., Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev*. 2010;9(4):200–2. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.04.001>.
- Benvenuto M., Mattera R., Masuelli L. et al. The crossroads between cancer immunity and autoimmunity: antibodies to self antigens. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22(8):1289–329. <https://doi.org/10.2741/4545>.
- Cuadrado M.J., Buendía P., Velasco F. et al. Vascular endothelial growth factor expression in monocytes from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(11):2461–9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02193.x>.
- Wu Y.Y., Nguyen A.V., Wu X.X. et al. Antiphospholipid antibodies promote tissue factor-dependent angiogenic switch and tumor progression. *Am J Pathol*. 2014;184(12):3359–75. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.07.027>.
- Viall C.A., Chen Q., Liu B. et al. Antiphospholipid antibodies internalised by human syncytiotrophoblast cause aberrant cell death and the release of necrotic trophoblast debris. *J Autoimmun*. 2013;47:45–57. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.08.005>.
- Nocella C., Bartimoccia S., Cammisotto V. et al.; SMiLe Group. Oxidative stress in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome: implications for the atherothrombotic process. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1790. <https://doi.org/10.3390/antiox10111790>.
- Štok U., Čučnik S., Sodin-Šemrl S., Žigon P. Extracellular vesicles and antiphospholipid syndrome: state-of-the-art and future challenges. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4689. <https://doi.org/10.3390/ijms22094689>.
- Kogure A., Yoshioka Y., Ochiya T. Extracellular vesicles in cancer metastasis: potential as therapeutic targets and materials. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4463. <https://doi.org/10.3390/ijms21124463>.
- Kalluri R., McAndrews K.M. The role of extracellular vesicles in cancer. *Cell*. 2023;186(8):1610–26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.010>.
- Kasthuri R.S., Taubman M.B., Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4834–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6324>.
- Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>.
- Abu Zaanona M.I., Mantha S. Cancer-associated thrombosis. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023 Jan.
- Mukai M., Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72(2):89–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.02.011>.
- Dambrauskienė R., Gerbutavičius R., Rudžianskienė M. et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Open Life Sciences*. 2023;18(1):20220545. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0545>.
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens Clinique Medical de L'Hotel-Dieu de

- Paris, Vol. 3. *The New Sydenham Society, London*, 1865. 94 p.
23. Metharom P., Falasca M., Berndt M.C. The history of Armand Trousseau and cancer-associated thrombosis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(2):158. <https://doi.org/10.3390/cancers11020158>.
24. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Солопова А.Г. и др. Взаимодействие внеклеточных ловушек нейтрофилов и антифосфолипидных антител

- у онкологических больных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(3):54–62. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-3-54-62>.
25. Zuckerman E., Toubi E., Golan T.D. et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer*. 1995;72(2):447–51. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.353>.

References:

1. Gris J.C., Mousty É., Bouvier S. et al. Increased incidence of cancer in the follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome within the NOH-APS cohort. *Haematologica*. 2020;105(2):490–7. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.213991>.
2. Cabrera-Marante O., Rodríguez de Frías E., Serrano M. et al. The weight of IgA anti- β_2 glycoprotein I in the antiphospholipid syndrome pathogenesis: closing the gap of seronegative antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):8972. <https://doi.org/10.3390/ijms21238972>.
3. Yoon K.H., Wong A., Shakespeare T., Sivalingam P. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. *Lupus*. 2003;12(2):112–6. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu3280a>.
4. Kansuttiwatt C., Niprapan P., Tantiworawit A. et al. Impact of antiphospholipid antibodies on thrombotic events in ambulatory cancer patients. *PLoS One*. 2023;18(1):e0279450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279450>.
5. Vassallo J., Spector N., de Meis E. et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2014;29(4):533–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.02.005>.
6. Gómez-Puerta J.A., Cervera R., Espinosa G. et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(5):322–32. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.07.003>.
7. Sawamura M., Yamaguchi S., Murakami H. et al. Multiple autoantibody production in a patient with splenic lymphoma. *Ann Hematol*. 1994;68(5):251–4. <https://doi.org/10.1007/BF01737426>.
8. Tincani A., Taraborelli M., Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev*. 2010;9(4):200–2. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.04.001>.
9. Benvenuto M., Mattera R., Masuelli L. et al. The crossroads between cancer immunity and autoimmunity: antibodies to self antigens. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22(8):1289–329. <https://doi.org/10.2741/4545>.
10. Cuadrado M.J., Buendía P., Velasco F. et al. Vascular endothelial growth factor expression in monocytes from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(11):2461–9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02193.x>.
11. Wu Y.Y., Nguyen A.V., Wu X.X. et al. Antiphospholipid antibodies promote tissue factor-dependent angiogenic switch and tumor progression. *Am J Pathol*. 2014;184(12):3359–75. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.07.027>.
12. Viall C.A., Chen Q., Liu B. et al. Antiphospholipid antibodies internalized by human syncytiotrophoblast cause aberrant cell death and the release of necrotic trophoblast debris. *J Autoimmun*. 2013;47:45–57. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.08.005>.
13. Nocella C., Bartimoccia S., Cammisotto V. et al.; SMIle Group. Oxidative stress in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome: implications for the atherothrombotic process. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1790. <https://doi.org/10.3390/antiox10111790>.
14. Štok U., Čučnik S., Sodin-Semrl S., Žigon P. Extracellular vesicles and antiphospholipid syndrome: state-of-the-art and future challenges. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4689. <https://doi.org/10.3390/ijms22094689>.
15. Kogure A., Yoshioka Y., Ochiya T. Extracellular vesicles in cancer metastasis: potential as therapeutic targets and materials. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4463. <https://doi.org/10.3390/ijms21124463>.
16. Kalluri R., McAndrews K.M. The role of extracellular vesicles in cancer. *Cell*. 2023;186(8):1610–26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.010>.
17. Kasthuri R.S., Taubman M.B., Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4834–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6324>.
18. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>.
19. Abu Zaanona M.I., Mantha S. Cancer-associated thrombosis. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023 Jan.
20. Mukai M., Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72(2):89–93. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.02.011>.
21. Dambrauskienė R., Gerbutavičius R., Rudžianskienė M. et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Open Life Sciences*. 2023;18(1):20220545. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0545>.
22. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens Clinique Medical de L'Hotel-Dieu de Paris, Vol. 3. *The New Sydenham Society, London*, 1865. 94 p.
23. Metharom P., Falasca M., Berndt M.C. The history of Armand Trousseau and cancer-associated thrombosis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(2):158. <https://doi.org/10.3390/cancers11020158>.
24. Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Solopova A.G. et al. Interactions between neutrophil extracellular traps and antiphospholipid antibodies in cancer patients. [Vzaimodejstvie vnekletocnykh lovushek nejtrofilov i antifosfolipidnyh antitel u onkologicheskikh bol'nyh]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2023;22(3):54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-3-54-62>.
25. Zuckerman E., Toubi E., Golan T.D. et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer*. 1995;72(2):447–51. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.353>.

Сведения об авторах:

Асланова Замиля Джамалидиновна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-7336>.

Хизроева Джамия Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: jamatotu@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; профессор гематологии, зав. лабораторией гематологии факультета биологических и фармацевтических наук Университета Монпелье и Университетской больницы Нима, Франция; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Злалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Макацария Наталия Александровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Заболотная Диана Юрьевна – ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1252-017X>.

About the authors:

Zamilya D. Aslanova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-7336>.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: jamatotu@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Antonina G. Solopova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Alexander V. Vorobev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor of Haematology, Head of the Laboratory of Haematology, Faculty of Biological and Pharmaceutical Sciences, Montpellier University and University Hospital of Nîmes, France; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Nataliya A. Makatsariya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Diana Yu. Zabolotnaya – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1252-017X>.