

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-92-103>



Особенности системного влияния рака шейки матки на показатели периферической крови и гемостаза в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Т.В. Сушинская¹, Н.И. Стуклов^{1, 2}, Е.В. Щепкина^{3, 4}, А.И. Кузнецов⁵, С.В. Епифанова⁴, А.Д. Каприн^{1, 2, 6}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8;

³ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

⁴ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 127051 Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1;

⁵ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»; Россия, 125993 Москва, Волоколамское шоссе, 4;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Татьяна Валентиновна Сушинская talgi65@yandex.ru

Цель исследования — выявление особенностей системного влияния разных гистологических подтипов рака шейки матки (РШМ) на кроветворение и систему свертывания крови.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включившее 428 пациенток (61 с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени злокачественности (карциномой *in situ*) и 367 с РШМ), обследованных в поликлинике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России в период с 1997 по 2022 г. Возраст пациенток варьировал от 18 до 90 лет (медиана возраста — 42 [34; 51] года). Пациентки были разделены на 4 группы: 1 группа — пациентки с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени злокачественности и 3 группы в зависимости от гистологического подтипа РШМ (плоскоклеточный, железисто-плоскоклеточный, аденокарцинома). Регистрировались демографические признаки (регион проживания, возраст) и клинические характеристики: показатели лабораторных исследований (общего анализа крови, биохимического анализа крови и обмена железа и коагулограммы (всего 32 переменные)), клиническая и хирургическая стадии РШМ.

Результаты. Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени злокачественности не оказывает системного влияния на показатели общего и биохимического анализов крови и гемостаза ($p > 0,05$). С другой стороны, выявлены следующие статистически значимые изменения показателей рутинного лабораторного исследования крови, которые проявляются уже при микроинвазивном РШМ, что отражает системное влияние злокачественной опухоли: на уровне $p \leq 0,001$ — тромбиновое время, концентрации общего белка и щелочной фосфатазы; на уровне $p \leq 0,05$ — концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, С-реактивного белка, сывороточного железа, мочевины. У больных РШМ отмечены статистически значимые ($p < 0,001$) корреляционные связи между гематологическими, гемостазиологическими и биохимическими показателями крови. Наличие железистого компонента в опухоли статистически значимо повышает системное влияние РШМ на показатели крови, гемостаза, маркеры воспаления и обмена железа, что проявляется лейкоцитозом и максимальными значениями скорости оседания эритроцитов по сравнению с плоскоклеточным РШМ, высокими уровнями фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, повышенной активацией коагуляционного гемостаза по общему пути свертывания (тромбиновое время) ($p < 0,001$), что обуславливает повышение риска развития венозных тромбозно-эмболических осложнений у данной категории больных.

Выводы. Обнаруженные характерные изменения показателей крови позволяют определять уникальные биологические характеристики каждого гистологического подтипа РШМ, выявить конкретные нарушения по изменениям показателей крови, в том числе и биохимических, что поможет разработать специализированные методики,

улучшающие диагностику, дифференциальную диагностику РШМ в зависимости от гистологического подтипа и стадии заболевания, проводить адекватное лечение, адаптированные к каждому конкретному случаю профилактические мероприятия.

Ключевые слова: рак шейки матки, гистологические подтипы, стадия, дисплазия шейки матки, показатели периферической крови, параметры гемостаза, эритроцитарные показатели, биохимические показатели, обмен железа, диагностика, системное влияние, особенности

Для цитирования: Сушинская Т.В., Стуклов Н.И., Щепкина Е.В. и др. Особенности системного влияния рака шейки матки на показатели периферической крови и гемостаза в зависимости от гистологического подтипа опухоли. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):92–103. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-92-103>

Features of the systemic influence of cervical cancer on peripheral blood and hemostasis according to the tumor histological subtype

T.V. Sushinskaya¹, N.I. Stuklov^{1, 2}, E.V. Schepkina^{3, 4}, A.I. Kuznetsov⁵, S.V. Epifanova⁴, A.D. Kaprin^{1, 2, 6}

¹P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation; Build. 1, 82, Prospekt Vernadskogo, Moscow 119571, Russia;

⁴Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Health; Build. 1, 24, Petrovka St., Moscow 127051, Russia;

⁵Moscow Aviation Institute (National Research University); 4 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125993, Russia;

⁶National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Tatyana Valentinovna Sushinskaya talgi65@yandex.ru

Aim. To identify the features of the systemic effect on hematopoiesis and the blood coagulation system of different histological subtypes of cervical cancer (CC).

Materials and methods. A single-center retrospective cohort study of 428 patients (61 patients with high grade squamous intraepithelial lesion (carcinoma *in situ*) and 367 patients with CC) examined from 1997 to 2022 in the Polyclinic of P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia. The age of patients was from 18 to 90 years (median age – 42 [34; 51] years). Patients were divided into 4 groups: group 1 – patients with high grade squamous intraepithelial lesion and 3 groups depending on tumor's histological subtype (squamous cell, glandular squamous cell, adenocarcinoma). Demographic and clinical data were analyzed including laboratory tests (general blood count, biochemical blood test and iron metabolism and coagulograms (total 32 variables)) compared to clinical and surgical stages of CC.

Results. High grade squamous intraepithelial lesion does not have a systemic effect on the parameters of general, biochemical blood tests and hemostasis ($p > 0.05$). On the other hand, statistically significant changes were found in the parameters of routine laboratory blood tests, which correlate with the results of microinvasive analysis of CC, thus revealing the systemic effect of a malignant tumor: at $p \leq 0.001$ for thrombin time, total protein, alkaline phosphatase levels; at $p \leq 0.05$ for alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, C-reactive protein, serum iron and urea levels. Among patients with CC, statistically significant ($p < 0.001$) correlations were obtained between hematological, hemostasiological and biochemical blood parameters. Of statistical significance, the presence of the glandular component in the tumor increases the systemic effect of CC on blood parameters, hemostasis, markers of inflammation and iron metabolism: leukocytosis and maximum erythrocyte sedimentation rate values compared to CC, high fibrinogen and the level of soluble fibrin-monomer complexes which increased activation of coagulation hemostasis along the common coagulation pathway (thrombin time) ($p < 0.001$). It leads to an increase in the risk of venous thromboembolic complications in this category of patients.

Conclusion. The identified changes in blood parameters made it possible to reveal the unique biological characteristics of each histological subtype of CC, including biochemical ones, which will help in developing an improved diagnosis of CC depending on the histological subtype and stage of the disease, along with developing preventive measures and treatment methods adapted to each specific case.

Keywords: cervical cancer, histological subtypes, stage, cervical dysplasia, peripheral blood parameters, hemostasis parameters, erythrocyte parameters, biochemical parameters, iron metabolism, diagnosis, systemic effects, features

For citation: Sushinskaya T.V., Stuklov N.I., Schepkina E.V. et al. Features of the systemic influence of cervical cancer on peripheral blood and hemostasis according to the tumor histological subtype. Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy

systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(4):95–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-92-103>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является 4-м наиболее распространенным видом рака у женщин во всем мире, по данным Всемирной организации здравоохранения за последние 5 лет (6 %) [1]. В России число заболевших РШМ также растет год от года: в 2011 г. — 14 617, в 2021 г. — 17 503 [2].

Многими исследованиями выявлены и подтверждены проявления системного влияния злокачественной опухоли любого генеза на организм. К ним относятся анемия, гиперкоагуляция, проявляющаяся аномалиями параметров гемостаза или клиническим тромбозом. Рядом авторов выявлены и системные изменения некоторых биохимических параметров крови: уровня альбумина, печеночных проб, маркеров обмена железа.

Анемия, связанная с раком, — это спровоцированное воспалительными цитокинами заболевание, развивающееся в результате сложных взаимодействий между опухолевыми клетками и иммунной системой. Избыточная экспрессия некоторых цитокинов приводит к сокращению продолжительности жизни эритроцитов, подавлению эритроидных клеток-предшественников, нарушению утилизации железа и недостаточной выработке эритропоэтина. Множество других факторов также могут способствовать развитию анемии у онкологических больных. Первоначальный анализ данных европейского исследования по анемии у больных злокачественными новообразованиями (ECAS) показал, что 39 % от общей популяции онкологических больных на момент дебюта болезни страдали анемией (уровень гемоглобина <12,0 г/дл). Уровень гемоглобина варьирует в зависимости от типа опухоли, статуса заболевания и статуса лечения, а на фоне лечения достигает 62–80 % [3]. В другом исследовании установлено, что сочетание анемии с гистологической структурой, локализацией опухоли и возрастом больных считается особенностью онкогинекологических заболеваний. Степень тяжести анемии связана со стадией опухолевого процесса, а скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяет прогноз заболевания [4].

Клинический тромбоз особенно часто встречается у больных с распространенным (метастатическим) опухолевым процессом. Частота тромботических осложнений зависит от типа рака и наиболее высока у больных со злокачественными заболеваниями головного мозга, крови и аденокарциномами внутренних органов [5, 6].

Опухолевые клетки активируют коагуляционную систему или систему фибринолиза, создавая условия

для стимуляции ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, способствует метастазированию [7, 8]. Основная роль при этом принадлежит высвобождению прокоагулянтов и цитокинов из клеток опухоли. Также отмечаются повреждение эндотелия, уменьшение активности ингибиторов коагуляции и активаторов фибринолиза [9].

На фоне существующей гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как продолжительность оперативного вмешательства, иммобилизация, частые венепункции, длительность нахождения катетера в подключичной вене, отягощенный соматический статус больных, опухолевая компрессия венозного кровотока, дополнительно предрасполагают к развитию тромботических осложнений [10].

В исследовании, проведенном на большой группе пациентов, показано, что у онкологических больных концентрация фибриногена повышена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. В этом же исследовании отмечено повышение уровней маркеров внутрисосудистого свертывания: растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и Д-димера [11]. В одном из наших ранних исследований также установлено, что гиперкоагуляция, проявляющаяся аномалиями параметров гемостаза, характерна и для больных РШМ. У каждой 2-й больной были выявлены повышенные маркеры тромбообразования [12].

Системное воздействие злокачественной опухоли также характеризуют биохимические аномалии. Авторы одного исследования, включившего данные 767 пациентов с миелодиспластическими синдромами, оценивали взаимосвязь между уровнем сывороточного альбумина на момент первичного обследования и общей выживаемостью. Многофакторным анализом установлено, что сывороточный альбумин был значимым независимым сопутствующим показателем для общей выживаемости после коррективной на возраст, уровень ферритина в сыворотке крови и зависимость от гемотрансфузии (отношение рисков 0,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,6–0,9; $p = 0,004$). Авторы пришли к выводу, что гипоальбуминемия является независимым прогностическим маркером, который может определять биологию опухоли или сопутствующие заболевания у пациентов с миелодиспластическим синдромом [13].

В некоторых исследованиях установлена связь между изменениями функциональных печеночных проб и метастатическим поражением печени. Так, в одной из работ были оценены некоторые функциональные тесты печени (уровни щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, молочнокислой дегидрогеназы

и холинэстеразы) у 278 больных первичным колоректальным раком для определения их роли в предоперационном выявлении метастазов в печени. Всем пациентам были выполнены лапаротомия и гистологическая верификация. При лапаротомии метастазы в печень были обнаружены у 38 (13,7 %) пациентов. При этом метастазы в печень при нормальных результатах печеночных проб были обнаружены только у 2 пациентов, что дало отрицательную прогностическую ценность около 97 %. Авторы исследования пришли к выводу, что при отсутствии безошибочного метода визуализации для оценки состояния печени при наличии нормальных значений печеночных проб можно было бы избежать любого другого исследования печени. Однако когда печеночные пробы являются патологическими, следует использовать какой-либо другой метод визуализации, чтобы предоставить хирургу информацию о степени и распространении метастазов [14].

В большом ретроспективном исследовании определяли прогностические возможности рутинного общего анализа крови и функциональных тестов печени для диагностики регионарных лимфатических метастазов (cN0) на этапе клинического стадирования у 1611 больных раком молочной железы. Установлено, что изменения показателей общего анализа крови имели место у 36 % больных, изменения функциональных тестов печени — у 13,1 %. Однако прогностические значения предоперационного общего анализа крови и функциональных тестов печени для скрытого метастазирования составили 1,3 и 1,1 % соответственно [15].

Железо является важным элементом, необходимым клеткам. Ферритин, основной белок — накопитель железа, участвует в широком спектре физиологических и патологических процессов. Рядом исследований показано, что ферритин также является биомаркером злокачественной опухоли.

В большом систематическом обзоре был изучен клинический уровень ферритина в разных типах опухолей с целью проверки его роли в качестве маркера для диагностики рака. Обнаружено, что уровень ферритина был выше у больных раком головы и шеи (стандартизированная разность средних (СРС) 3,88; ДИ 0,42–7,34), раком легких (СРС 1,72; ДИ 0,67–2,78), раком поджелудочной железы (СРС 6,79; ДИ 5,66–7,91) и почечно-клеточным раком (СРС 1,77; ДИ 0,48–3,05). Более того, на поздних стадиях (III и IV стадии) уровни ферритина были выше, чем у здоровых взрослых (СРС 4,89; ДИ 2,72–7,06 и СРС 8,40; ДИ 6,99–9,82 соответственно). Авторами сделан вывод, что ферритин может выступать в роли маркера рака поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, рака легких и рака головы и шеи и является чувствительным маркером для выявления запущенных стадий опухолей [16].

В другом исследовании также была обнаружена связь концентрации ферритина и трансферрина в сы-

воротке крови и риска развития рака легких [17]. Аналогичные данные приводят и другие авторы [18].

Международная гистологическая классификация Всемирной организации здравоохранения выделяет >20 гистологических подтипов злокачественных новообразований шейки матки [19]. Самым часто встречающимся гистологическим подтипом РШМ является плоскоклеточный рак (от 72 до 80 %). Другими подтипами являются аденокарцинома (до 10–20 %) и железисто-плоскоклеточный рак (<5 %) [20].

Клинические рекомендации по лечению больных РШМ не дают отдельных указаний по лечению редко встречающихся гистологических подтипов. Недостаточно известно и об их факторах риска, особенностях клинического течения, метастазирования и прогноза. К сожалению, наше понимание биологических особенностей разных гистологических подтипов РШМ ограничено. В доступных источниках описаны особенности системного влияния разных типов злокачественных опухолей на показатели крови. Однако нет работ, исследующих особенности такого влияния при разных гистологических подтипах РШМ.

Целью нашего исследования было выявление особенностей системного влияния разных гистологических подтипов РШМ на кроветворение и систему свертывания крови.

Материалы и методы

Было проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в котором приняли участие больные РШМ, обратившиеся для обследования и лечения в поликлинику Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России в период с 1997 по 2022 г. Регистрировались демографические признаки (регион проживания, возраст) и клинические характеристики: показатели лабораторных исследований (общего анализа крови, биохимического анализа крови и коагулограммы), клиническая и хирургическая стадия РШМ.

Показатели крови, использованные в исследовании: СОЭ (норма до 30 мм/ч), гемоглобин (норма 120–165 г/л), количество эритроцитов (норма $4,0–5,5 \times 10^{12}/л$), гематокрит (норма 36,0–48,0 %), средний объем эритроцита (норма 80–100 фл.), среднее содержание гемоглобина в эритроците (норма 26,0–34,0 пг), количество тромбоцитов (норма $180–350 \times 10^9/л$), количество лейкоцитов (норма $4,0–9,0 \times 10^9/л$), активированное частичное тромбиновое время (норма 26,0–37,0 с), протромбиновое время, тромбиновое время (ТВ) (норма 14,6–22,0 с), фибриноген (норма 2,0–4,0 г/л), РФМК (норма 0–4 мг/дл), Д-димер (норма 0–0,55 мг/л ФЭЕ), агрегация тромбоцитов с АДФ (норма 80–120 %), активность антитромбина III (норма

80–120 %), международное нормализованное отношение (норма 0,90–1,30 отн. ед.), плазминоген (норма 75,0–140,0 %), Хагеман-зависимый фибринолиз (норма 4,0–12,0 мин), общий белок (норма 64–83 г/л), мочевины (норма 2,5–8,3 ммоль/л), креатинин (норма 53–97 ммоль/л), аспартатаминотрансфераза (норма до 41 ед/л), аланинаминотрансфераза (норма до 40 ед/л), гамма-глутамилтранспептидаза (норма до 30 ед/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) (норма до 270 ед/л), С-реактивный белок (СРБ) (норма 0–5,0 мг/л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (норма 0–480 ед/л), сывороточное железо (норма 10,7–32,2 мкмоль/л), трансферрин (норма 2,0–3,6 г/л), ферритин (норма 10–120 мкг/мл), насыщение трансферрина железом (норма 15–50 %).

Кроме того, в выборку были включены данные догоспитального инструментального обследования: ультразвукового исследования органов малого таза, брюшной полости и регионарных лимфатических узлов, магнитно-резонансной томографии малого таза с контрастированием и хирургического стадирования (гистологического исследования послеоперационного материала). Таким образом, в каждом случае был установлен клинический диагноз, подтвержденный результатами гистологического исследования.

Все больные были поделены на группы в зависимости от гистологического подтипа РШМ (плоскоклеточный (ПРШМ), железисто-плоскоклеточный (ЖПРШМ), аденокарцинома шейки матки (АКШМ)) и стадии заболевания по FIGO и TNM.

Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Python 3.9. Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels и SciPy. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка. Расчеты проводились методами непараметрической статистики, поскольку проверка показала, что данные в исследовании не имели нормального распределения. В качестве центра распределения рассчитали медиану, в качестве показателей вариации — квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения 2 несвязанных выборок использовали U-критерий Манна–Уитни, для 3 и более — критерий Краскела–Уоллиса. С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rs). Результаты качественных признаков выразили в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Минимальный объем выборки при уровне значимости 5 % для сохранения статистической мощности в 80 % составляет 385 участников. Выборка, включив-

шая 428 пациенток, является достаточной для того, чтобы выявить различия в 5 %.

Результаты

В целом исходная база данных включала 428 больных (из них 61 с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени злокачественности (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) (карциномой *in situ*) и 367 с РШМ) и 32 переменные. В Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена обращаются пациентки со всей России. В нашем исследовании доля больных РШМ, обратившихся из Центрального федерального округа, составила 73 %, из Приволжского федерального округа — 6 %, из Северо-Кавказского федерального округа — 5 %. Также обращались иностранцы, в основном из стран СНГ — 11 %.

Диагноз и параметры гистологического подтипа РШМ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Демографические данные, стадии, гистологические подтипы
Table 1. Demographic data, stages, histological subtypes

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст (медиана [квартили]), лет Age (median [quartiles]), years	42 [34; 51]
Стадия по FIGO (TNM), n (%): FIGO stage (TNM), n (%):	
0 (carcinoma <i>in situ</i>)	61 (14,3)
1a1	20 (4,7)
1a2	11 (2,6)
1b1	71 (16,6)
1b2	40 (9,3)
2a	32 (7,5)
2b	35 (8,2)
3a	5 (1,2)
3b	12 (2,8)
3c1	109 (25,5)
3c2	16 (3,7)
4	16 (3,7)
Гистологический подтип, n (%): Histological subtype, n (%):	
плоскоклеточный рак шейки матки cervical squamous cell carcinoma	207 (56,4)
железисто-плоскоклеточный рак шейки матки cervical adenosquamous carcinoma	83 (22,6)
аденокарцинома шейки матки cervical adenocarcinoma	77 (21,0)

Оценка системного влияния разных гистологических подтипов РШМ на показатели периферической крови и гемостаза. Для решения этой задачи пациентки были поделены на 3 группы в зависимости от гистологического подтипа РШМ, 4-ю группу составили больные HSIL (карциномой *in situ*). Выделенные группы

больных РШМ статистически значимо не различались по возрасту ($p = 0,118$), что говорит о хорошей сравнимости данных между группами. Группу больных HSIL представляли более молодые женщины, отличия по возрасту статистически значимы (табл. 2).

Затем был проведен сравнительный анализ ранее указанных основных показателей рутинного клинического обследования. Результаты представлены в табл. 3.

Из представленных данных следует, что выделенные в зависимости от гистологического подтипа РШМ группы статистически значимо различаются по следующим показателям:

- на уровне $p \leq 0,001$: СОЭ, эритроциты, гематокрит, тромбиновое время, Д-димер, агрегация тромбоцитов с АДФ, международное нормализованное отношение, РФМК, общий белок, ЩФ и СРБ;
- на уровне $p \leq 0,05$: гемоглобин, фибриноген, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, ЛДГ, мочевины, креатинин, сывороточное железо, трансферрин, ферритин, насыщение трансферрина железом.

Из табл. 3 следует, что любое распространение опухоли за пределы базальной мембраны приводит к значимому повышению воспаления и угнетению кроветворения. В отличие от HSIL, при диагностировании РШМ отмечаются рост СОЭ и количества лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов. Наибольшие изменения указанных показателей характерны для РШМ, имеющего железистый компонент, что свидетельствует о некоторых «биологических особенностях», обеспечивающих более выраженное системное влияние на указанные показатели.

Любой выход опухоли за пределы «микроинвазивности» также приводит к статистически значимым изменениям всех параметров коагуляционного гемостаза, увеличению активности внутреннего (активированное частичное тромбиновое время) и внешнего (международное нормализованное отношение) пути свертывания, активации общего (ТВ) пути коагуляционного гемостаза, росту концентрации субстрата свертывания – фибриногена. При этом статистически значимы и изменения, характеризующие процесс тромбообразования (РФМК), что, вероятно, приводит к истощению системы фибринолиза за счет депрессии активности плазминогена. Все указанные процессы приводят к сдвигу системы гемостаза в сторону повышения процессов свертывания, что может сказываться на повышении риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с РШМ (по сравнению с HSIL).

Рак шейки матки активирует системное воспаление, сопровождается ростом уровня СРБ, что приводит к некоторому снижению функции почек и нарушению процессов печеночного метаболизма. Помимо статистически значимого повышения уровней креатинина и ЩФ в общей группе РШМ, выявлены некоторые биохимические особенности, связанные с гистологическим подтипом РШМ, которые в настоящее время не подлежат трактовке, но в целом могут служить описанием «системной картины болезни» для каждого гистологического подтипа.

При РШМ выявляются статистически значимые изменения обмена железа, отражающие влияние опухоли на гомеостаз. Отклонения определенных показателей обмена железа, таких как рост уровня ферритина

Таблица 2. Возраст больных HSIL и раком шейки матки в зависимости от гистологического подтипа опухоли (статистически значимые)

Table 2. Age of patients with HSIL and cervical carcinoma depending on their histological tumor subtype (significant differences)

Показатель Parameter	Все пациенты ($n = 428$) All patients ($n = 428$)	Группа 0 HSIL (карцинома <i>in situ</i>) ($n = 61$) Group 0 HSIL (carcinoma <i>in situ</i>) ($n = 61$)	Группа 1 Плоскоклеточный рак шейки матки ($n = 207$) Group 1 Cervical squamous cell carcinoma ($n = 207$)	Группа 2 Аденокарцинома шейки матки ($n = 83$) Group 2 Cervical adenocarcinoma ($n = 83$)	Группа 3 Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки ($n = 77$) Group 3 Cervical adenosquamous carcinoma ($n = 77$)	p	Попарное сравнение Pairwise comparison
Возраст Age	42,0 [34,0; 51,0]	34,0 [29,0; 40,0]	43,0 [35,0; 52,0]	40,0 [33,0; 49,5]	44,0 [40,0; 51,0]	<0,001*	$p_{0-1} < 0,001^*$ $p_{0-2} = 0,002^*$ $p_{0-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,041^*$

*Статистически значимо при $p < 0,05$.

*Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Таблица 3. Основные статистически значимые показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы и обмена железа у больных HSIL и раком шейки матки (в зависимости от гистологического подтипа опухоли)

Table 3. Significant differences in the complete blood count, liver function tests, blood clotting, and iron metabolism between patients with HSIL and different histological subtypes of cervical cancer

Показатель, норма Parameter, reference range	Все пациентки (n = 428) All patients (n = 428)	Группа 0 HSIL (карцинома <i>in situ</i>) (n = 61) Group 0 HSIL (carcinoma <i>in situ</i>) (n = 61)	Группа 1 Плоскоклеточный рак шейки матки (n = 207) Group 1 Cervical squamous cell carcinoma (n = 207)	Группа 2 Аденокарцинома шейки матки (n = 83) Group 2 Cervical adenocarcinoma (n = 83)	Группа 3 Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки (n = 77) Group 3 Cervical adenosquamous carcinoma (n = 77)	p	Попарное Сравнение Pairwise comparison
Скорость оседания эритроцитов (до 30 мм/ч) Erythrocyte sedimentation rate (<30 mm/h)	12,0 [6,0; 21,0]	4,0 [2,0; 8,0]	13,0 [6,06; 22,32]	12,0 [8,0; 26,0]	14,0 [10,0; 28,0]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001* 1–3 = 0,022*
Лейкоциты (4,0–9,0 × 10 ⁹ /л) White blood cells (4,0–9,0 × 10 ⁹ /L)	6,4 [5,29; 7,7]	6,4 [5,4; 7,2]	6,2 [5,11; 7,6]	6,4 [5,4; 7,75]	6,7 [5,4; 8,4]	0,208	1–3 = 0,039*
Эритроциты (4,0–5,5 × 10 ¹² /л) Red blood cells (4,0–9,0 × 10 ¹² /L)	4,32 [4,1; 4,6]	4,56 [4,3; 4,8]	4,3 [4,0; 4,56]	4,4 [4,12; 4,61]	4,3 [4,12; 4,5]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 = 0,012* 0–3 <0,001*
Гемоглобин (120–165 г/л) Hemoglobin (120–165 g/L)	130,0 [118,0; 137,09]	136,0 [128,0; 140,0]	129,2 [115,0; 137,0]	131,0 [119,0; 138,0]	128,0 [117,0; 136,0]	0,002*	0–1 <0,001* 0–2 = 0,015* 0–3 <0,001*
Гематокрит Hematocrit (36,0–48,0 %)	38,3 [35,74; 40,5]	40,5 [38,9; 41,8]	38,0 [34,2; 39,85]	37,35 [35,73; 40,18]	37,9 [36,5; 40,2]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001*
Средний объем эритроцита (80–100 фл) Mean corpuscular volume (80–100 fL)	88,2 [83,67; 91,0]	87,9 [85,2; 92,1]	88,2 [84,08; 91,0]	88,4 [82,72; 90,25]	88,8 [82,86; 91,6]	0,712	—
Среднее содержание гемоглобина (26,0–34,0 пг) Mean corpuscular hemoglobin (26,0–34,0 pg)	29,88 [28,3; 31,4]	29,6 [28,3; 30,8]	29,8 [28,17; 31,17]	30,1 [28,37; 32,67]	30,6 [28,92; 31,57]	0,106	0–3 = 0,046* 1–3 = 0,047*
Тромбоциты (180–350 × 10 ⁹ /л) Platelets (180–350 × 10 ⁹ /L)	255,5 [215,28; 306,0]	242,0 [206,0; 281,0]	256,0 [216,5; 307,5]	252,61 [218,0; 306,0]	267,0 [215,38; 321,0]	0,299	—
Активированное частичное тромбопластиновое время (26,0–37,0 с) Partial thromboplastin time (26,0–37,0 s)	30,7 [28,7; 33,5]	29,85 [27,96; 32,5]	30,77 [29,0; 33,15]	31,9 [29,1; 35,05]	30,1 [28,35; 33,23]	0,064	0–2 = 0,016*
Протромбиновое время (10,1–13,7 с) Prothrombin time (10,1–13,7 s)	11,84 [11,3; 12,46]	11,8 [11,04; 13,0]	11,9 [11,4; 12,4]	11,8 [11,3; 12,45]	11,55 [11,2; 12,4]	0,661	—
Тромбиновое время (14,6–22,0 с) Thrombin time (14,6–22,0 s)	18,0 [16,7; 19,0]	18,5 [17,3; 18,9]	18,33 [17,28; 19,21]	17,3 [16,0; 19,0]	17,25 [15,6; 18,1]	<0,001*	0–2 = 0,03* 0–3 <0,001* 1–2 <0,001* 1–3 <0,001*

Продолжение таблицы 3
Continuation of the table 3

Показатель, норма Parameter, reference range	Все пациентки (n = 428) All patients (n = 428)	Группа 0 HSIL (карци- нома <i>in situ</i>) (n = 61) Group 0 HSIL (carci- noma <i>in situ</i>) (n = 61)	Группа 1 Плоскоклеточ- ный рак шейки матки (n = 207) Group 1 Cervical squamous cell carcinoma (n = 207)	Группа 2 Аденокарци- нома шейки матки (n = 83) Group 2 Cervical adeno- carcinoma (n = 83)	Группа 3 Железисто- плоскоклеточ- ный рак шейки матки (n = 77) Group 3 Cervical ad- enosquamous carcinoma (n = 77)	p	Попарное Сравнение Pairwise comparison
Фибриноген (2,0–4,0 g/L) Fibrinogen (2.0–4.0 g/L)	2,79 [2,4; 3,31]	2,6 [2,4; 2,9]	2,8 [2,35; 3,27]	2,8 [2,41; 3,5]	2,9 [2,59; 3,36]	0,009*	0–1 = 0,042* 0–2 = 0,027* 0–3 <0,001* 1–3 = 0,046*
Д –димер (0–0,55 мг/л ФЭЕ) D-dimer (0–0.55 mg/L FEU)	0,33 [0,22; 0,51]	0,16 [0,09; 0,25]	0,38 [0,25; 0,51]	0,35 [0,26; 0,54]	0,41 [0,27; 0,98]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001*
Агрегация тромбоцитов с АДФ ADP-induced platelet activation (80–120 %)	77,14 [68,22; 87,23]	94,78 [86,25; 103,86]	76,06 [64,95; 83,0]	74,73 [65,15; 85,5]	74,15 [65,9; 79,71]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001*
Активность антитром- бина III (80–120 %) Antithrombin III activity (80–120 %)	105,5 [100,0; 108,78]	104,06 [99,6; 109,89]	105,8 [100,83; 108,72]	105,7 [101,11; 108,0]	104,65 [97,2; 109,56]	0,25	—
Международное норма- лизованное отношение (0,90–1,30 отн. ед.) International normalized ratio (0.90–1.30 units)	1,04 [1,0; 1,06]	0,99 [0,97; 1,03]	1,04 [1,01; 1,06]	1,04 [1,01; 1,07]	1,05 [1,02; 1,07]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001*
Плазминоген (75,0–140,0 %) Plasminogen (75.0–140.0 %)	95,6 [72,87; 122,49]	108,88 [108,22; 109,86]	95,6 [74,16; 122,08]	95,6 [72,28; 123,32]	91,53 [53,64; 133,01]	0,486	—
Растворимые фибрин- мономерные комплексы (0–4 мг/дл) Soluble fibrin monomer complexes (0–4 mg/dL)	8,0 [5,0; 12,0]	5,24 [3,5; 8,0]	8,0 [5,39; 12,0]	7,91 [5,5; 12,55]	10,05 [6,0; 14,0]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001* 1–3 = 0,035*
Хагеман-зависимый фибринолиз (4,0–12,0 мин) Hageman-factor-dependent fibrinolysis (4.0–12.0 min)	7,65 [6,59; 9,58]	8,0 [6,85; 9,0]	7,64 [6,38; 9,79]	7,35 [6,54; 9,08]	8,54 [6,85; 13,17]	0,264	—
Общий белок (64–83 г/л) Total protein (64–83 g/L)	73,1 [69,28; 76,3]	73,61 [71,45; 76,0]	71,29 [68,17; 74,41]	73,73 [70,0; 77,72]	74,5 [70,0; 77,7]	<0,001*	0–1 = 0,002* 1–2 = 0,002* 1–3 = 0,001*
Аланинаминотрансфе- раза (до 40 ед/л) Alanine aminotransferase (<40 Units/L)	18,0 [13,6; 22,76]	19,5 [13,6; 23,06]	17,46 [13,37; 21,4]	19,52 [16,0; 24,83]	17,0 [13,0; 21,85]	0,016*	1–2 = 0,006* 2–3 = 0,022*
Аспаратаминотрансфе- раза (до 41 ед/л) Aspartate aminotransferase (<41 Units/L)	17,61 [14,0; 21,45]	19,4 [15,73; 21,6]	16,0 [13,33; 20,3]	18,21 [15,52; 23,93]	17,61 [14,5; 20,0]	0,007*	0–1 = 0,012* 1–2 = 0,005*

Окончание таблицы 3
End of the table 3

Показатель, норма Parameter, reference range	Все пациентки (n = 428) All patients (n = 428)	Группа 0 HSIL (карци- нома <i>in situ</i>) (n = 61) Group 0 HSIL (carci- noma <i>in situ</i>) (n = 61)	Группа 1 Плоскоклеточ- ный рак шейки матки (n = 207) Group 1 Cervical squamous cell carcinoma (n = 207)	Группа 2 Аденокарци- нома шейки матки (n = 83) Group 2 Cervical adeno- carcinoma (n = 83)	Группа 3 Железисто- плоскоклеточ- ный рак шейки матки (n = 77) Group 3 Cervical ad- enosquamous carcinoma (n = 77)	p	Попарное Сравнение Pairwise comparison
Гамма-глутамилтранс- пептидаза (до 30 ед/л) Gamma-glutamyl transpepti- dase (<30 Units/L)	21,0 [14,0; 38,34]	24,89 [24,23; 25,46]	17,64 [14,0; 36,44]	21,0 [14,16; 34,0]	34,32 [13,47; 44,0]	0,135	0–1 = 0,043*
Щелочная фосфатаза (до 270 ед/л) Alkaline phosphatase (<270 Units/L)	133,89 [84,47; 167,1]	49,98 [47,78; 56,53]	141,0 [102,53; 168,68]	133,43 [110,27; 162,68]	160,49 [128,0; 187,5]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001* 1–3 <0,001* 2–3 <0,001*
С-реактивный белок (0–5,0 мг/л) C-reactive protein (0–5.0 mg/L)	4,41 [0,94; 8,09]	0,92 [0,41; 3,36]	4,94 [1,27; 15,32]	4,36 [0,94; 7,17]	4,69 [1,35; 6,87]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001* 1–2 = 0,023*
Лактатдегидрокиназа (0–480 ед/л) Lactate dehydrogenase (0–480 Units/L)	249,8 [186,99; 304,42]	235,79 [164,13; 293,59]	257,44 [195,56; 322,42]	218,03 [171,73; 286,46]	231,03 [192,16; 320,63]	0,035*	0–1 = 0,013* 1–2 = 0,04*
Мочевина (2,5–8,3 ммоль/л) Urea (2.5–8.3 mmol/L)	4,5 [3,9; 5,29]	4,62 [4,0; 5,1]	4,27 [3,79; 5,17]	4,72 [4,06; 5,65]	4,6 [4,0; 5,6]	0,030*	1–2 = 0,006*
Креатинин (53–97 ммоль/л) Creatinine (53–97 mmol/L)	74,0 [67,0; 81,97]	70,2 [66,61; 74,4]	73,97 [67,09; 81,0]	78,0 [68,5; 85,0]	75,16 [65,78; 84,0]	0,004*	0–1 = 0,009* 0–2 <0,001* 0–3 = 0,009*
Сывороточное железо (0,7–32,2 мкмоль/л) Serum iron (0.7–32.2 μmol/L)	13,89 [7,66; 17,43]	14,14 [10,19; 17,2]	12,84 [7,92; 17,0]	11,73 [6,31; 17,16]	15,95 [8,25; 25,74]	0,041*	1–3 = 0,028* 2–3 = 0,025*
Трансферрин (2,0–3,6 г/л) Transferrin (2.0–3.6 g/L)	2,82 [2,42; 3,03]	2,9 [2,61; 3,06]	2,74 [2,37; 2,98]	2,76 [2,38; 2,99]	2,86 [2,38; 3,41]	0,009*	0–1 = 0,001* 0–2 = 0,012*
Ферритин (10–120 мкг/мл) Ferritin (10–120 μg/mL)	48,57 [19,0; 70,15]	31,78 [22,5; 51,6]	53,49 [22,05; 71,93]	40,89 [15,36; 69,14]	54,37 [17,59; 68,72]	0,024*	0–1 = 0,008* 1–2 = 0,03*
Насыщение трансфер- рина железом Transferrin saturation (15–50 %)	17,98 [9,83; 26,57]	11,02 [9,56; 21,29]	20,84 [9,99; 28,31]	16,45 [9,66; 25,38]	20,4 [10,52; 27,43]	0,002*	0–1 <0,001* 0–3 = 0,001*

Статистически значимо при $p < 0,05$. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

и снижение концентрации трансферрина по сравнению с HSIL, не связаны со степенью дефицита железа в организме, а являются результатом перераспределения железа под влиянием длительного персистирующего

воспаления, что также позволяет утверждать о «системности» проявлений РШМ.

Из представленных данных следует, что ПРШМ обладает минимальным системным воздействием

на гематологические и биохимические маркеры. АКШМ характеризуется менее значимым влиянием на систему свертывания крови, чем ЖПРШМ, заметно уменьшение ТВ по сравнению с ПРШМ, имеются значимые признаки цитолиза (повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), минимальные признаки воспаления по сыровоточному ферритину и ЛДГ. ЖПРШМ характеризуется максимальным системным воспалительным воздействием на гематологические показатели, значимым лейкоцитозом и максимальными значениями СОЭ по сравнению с ПРШМ, самыми высокими уровнями фибриногена и РФМК, статистически значимой активацией коагуляционного гемостаза по общему пути свертывания (ТВ), что свидетельствует о максимальном риске развития венозных тромбоэмболических осложнений в исследованной группе больных. Несмотря на отсутствие признаков воспаления печени, отмечаются статистически значимые явления холестаза (повышение концентрации ЩФ и уровня гамма-глутамилтранспептидазы).

Таким образом, выявлены статистически значимые гематологические, гемостазиологические и биохимические изменения, связанные с гистологическим подтипом РШМ, наиболее характерные для опухолей с железистым компонентом.

Полученные данные свидетельствуют о различной метаболической активности разных гистологических подтипов РШМ, что требует дальнейших исследований.

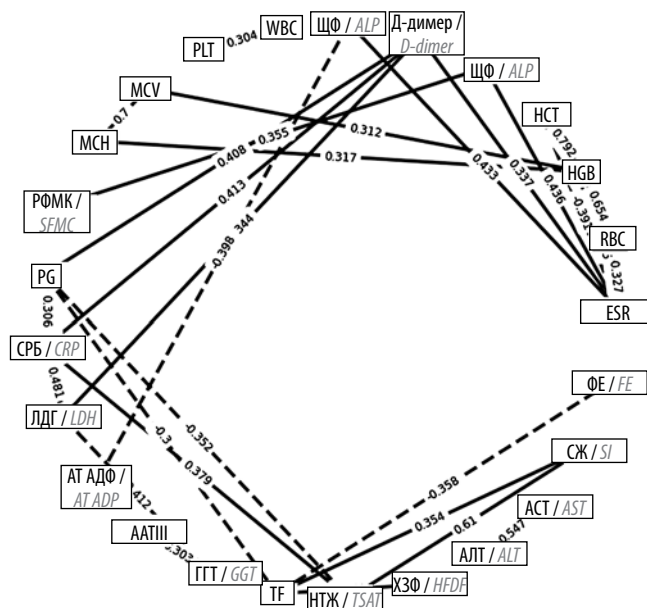
По данным корреляционного анализа доказано комплексное влияние РШМ на все исследованные маркеры воспаления, отмечена сильная корреляционная связь между гематологическими маркерами и признаками воспаления (лейкоциты, тромбоциты, СОЭ и эритроцитарные показатели), найдена взаимосвязь между всеми факторами системы свертывания крови, отражающими ее активацию, биохимическими маркерами воспаления (СРБ, ЛДГ, показателями обмена железа) (см. рисунок).

Обсуждение

Полученные данные позволили подробно описать «картину» болезни и характеристики больных РШМ при первичном обращении.

Установлено, что РШМ статистически значимо влияет на показатели периферической крови, гемостаза и обмена железа.

Статистически значимые изменения в показателях воспаления, таких как количество лейкоцитов, СОЭ, уровень СРБ, и параметрах гемостаза, таких как концентрация фибриногена, ТВ, уровень РФМК, выявляющиеся при всех гистологических подтипах РШМ, позволяют утверждать, что происходит именно системное воздействие опухоли на организм. Такое воз-



Корреляционный анализ. ЩФ — щелочная фосфатаза; НСТ — гематокрит; HGB — гемоглобин; RBC — количество эритроцитов; ESR — скорость оседания эритроцитов; ФЕ — ферритин; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ХЗФ — Хагеман-зависимый фибринолиз; НТЖ — насыщение трансферрина железом; ТФ — трансферрин; ГГТ — глутамилтранспептидаза; ААТ III — активность антитромбина III; АТ АДФ — агрегация тромбоцитов с АДФ; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците; МСВ — средний объем эритроцита; PLT — количество тромбоцитов; WBC — количество лейкоцитов; PG — плазминоген; СЖ — сыровоточное железо

Correlation analysis. ALP — alkaline phosphatase; HCT — hematocrit; HGB — hemoglobin; RBC — red blood cell count; ESR — erythrocyte sedimentation rate; FE — ferritin; AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; HFDF — Hageman-factor-dependent fibrinolysis; TSAT — transferrin saturation; TF — transferrin; GGT — gamma-glutamyl transpeptidase; AATIII — antithrombin III activity; AT ADP — ADP-induced platelet activation; CRP — C-reactive protein; LDH — lactate dehydrogenase; SFMC — soluble fibrin monomer complexes; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCV — mean corpuscular volume; PLT — platelet count; WBC — white blood cell count; PG — plasminogen; SI — serum iron

действие связано с активацией защитных противовоспалительных и других, ограничивающих гематогенное распространение опухоли, механизмов.

Характерные изменения позволяют определить уникальные биологические характеристики каждого гистологического подтипа РШМ, выявить конкретные нарушения по изменениям показателей крови, в том числе и биохимических, разработать специализированные методики, улучшающие диагностику, дифференциальную диагностику РШМ в зависимости от гистологического подтипа и стадии заболевания, проводить адекватное лечение, адаптированные к каждому конкретному случаю профилактические мероприятия.

Ограничением данного исследования является его ретроспективный и одноцентровой характер.

Выводы

1. HSIL не оказывает статистически значимого влияния на показатели общего и биохимического анализов крови и гемостаза, которые остаются в пределах референсных значений.
2. Статистически значимые изменения показателей рутинного лабораторного исследования крови выявляются уже при микроинвазивном РШМ, что отражает системное влияние злокачественной опухоли.
3. Изменения клеточного состава и системы свертывания крови определяются гистологическим

подтипом РШМ, причем наличие железистого компонента статистически значимо связано с развитием анемии и повышением протромбогенной активности гемостаза, что может сказаться на повышении риска развития тромбоэмболических осложнений.

4. Выявлены биохимические особенности РШМ, связанные с гистологическим подтипом, также характеризующие «системную картину болезни»: изменения обмена железа, системное воспаление, негативно влияющее на функцию почек и печеночный метаболизм.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today – Global Cancer Observatory. Available at: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_g.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
3. Birgegard G., Aapro M.S., Bokemeyer C. et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005;68(Suppl 1):3–11. DOI: 10.1159/000083128
4. Стуклов Н.И., Леваков С.А., Ванке Н.С., Стражев С.В. Особенности анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы, рекомендации по лечению. *Фарматека* 2010;17(211):109–14. Stuklov N.I., Levakov S.A., Banke N.S., Strazhev S.V. Features of anemia in diseases of the female reproductive system, recommendations for treatment. *Farmateka = Pharmateca* 2010;17(211):109–14. (In Russ.)
5. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6(6):401–10.
6. Sermsathanasawadi N., Thangrod R., Hongku K. et al. Prevalence of perioperative asymptomatic proximal deep vein thrombosis in Thai gynecologic cancer patients. *J Med Assoc Thai* 2014;97(2):153–8.
7. Ludwig R.J., Alban S., Bistran R. et al. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function *in vitro* correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis *in vivo*. *Thromb Haemost* 2006;95(3):535–40. DOI: 10.1160/TH05-07-0515
8. Sideras K., Schaefer P.L., Okuno S.H. et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: A phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81(6):758–67. DOI: 10.4065/81.6.758
9. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Карапетян Л.Г., Солопова А.Г. Тромбофилия и проблемы профилактики тромбозов у онкологических больных. *Журнал акушерства и женских болезней* 2012;61(6):3–17. Makatsariya A.D., Vorobyev A.V., Karapetyan L.G., Solopova A.G. Thrombophilia and problems of thrombosis prevention in cancer patients. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2012;61(6):3–17. (In Russ.)
10. Mandala M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. *ESMO Clinical Recommendations for prevention and management. Thrombosis Res* 2010;125(Suppl 2):117–9.
11. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л. Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. *Газета Российского общества клинической онкологии* 2015;(4):13–5. Somonova O.V., Madzhuga A.V., Elizarova A.L. Thrombosis and thromboembolism in oncology. *Gazeta Rossiyskogo obshchestva klinicheskoy onkologii = Newspaper of the Russian Society of Clinical Oncology* 2015;(4):13–5. (In Russ.)
12. Сушинская Т.В., Блинникова Л.А., Стуклов Н.И. Оценка активности системы гемостаза у больных раком шейки матки. *Вестник последиplomного медицинского образования* 2016;(1):40–6. Sushinskaya T.V., Blinnikova L.A., Stuklov N.I. Assessment of the activity of the hemostasis system in patients with cervical cancer. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya = Bulletin of Postgraduate Medical Education* 2016;(1):40–6. (In Russ.)
13. Komrokji R.S., Corrales-Yopez M., Kharfan-Dabaja M.A. et al. Hypoalbuminemia is an independent prognostic factor for overall survival in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2012;87(11):1006–9. DOI: 10.1002/ajh.23303
14. Bonfanti G., Bombelli L., Bozzetti F. et al. The role of CEA and liver function tests in the detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *HPB Surg* 1990;3(1):29–36; discussion 36–7. DOI: 10.1155/1990/87874
15. Merrill A.Y., Garland M.M., Howard-McNatt M. et al. What is the utility of routine complete blood count, liver function tests, and chest X-ray in the evaluation of patients with clinically node-negative breast cancer? *Am Surg* 2019;85(1):29–33.
16. Ramírez-Carmona W., Díaz-Fabregat B., Yuri Yoshigae A. et al. Are serum ferritin levels a reliable cancer biomarker? A systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 2022;74(6):1917–26. DOI: 10.1080/01635581.2021.1982996
17. Wang Q., Cui Q., Gao J.P., Xing R. Role of iron biomarkers and iron intakes in lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol* 2022;74:127060. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.127060
18. Plays M., Müller S., Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics* 2021;13(5):mfab021. DOI: 10.1093/mtomcs/mfab021
19. WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. 4th edn. Eds.: R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Harrington. Geneva: WHO Press, 2014.
20. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6

Вклад авторов

Т.В. Сушинская: выбор тематики публикации, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание статьи;

Н.И. Стуклов: выбор тематики публикации, литературное редактирование статьи;

А.И. Кузнецов: разработка программы расчета, проведение статистического анализа;

Е.В. Щепкина: разработка дизайна статьи, проведение статистического анализа, литературное редактирование статьи, подготовка списка литературы;

С.В. Епифанова: составление резюме;

А.Д. Каприн: выбор тематики публикации, литературное редактирование статьи.

Authors' contributions

T.V. Sushinskaya: choosing the topic of publication, reviewing publications on the topic of the article, preparing a list of references, writing the article;

N.I. Stuklov: selection of publication topics, literary editing of the article;

A.I. Kuznetsov: development of a calculation program, carrying out statistical analysis;

E.V. Schepkina: development of article design, statistical analysis, literary editing of the article, preparation of a list of references;

S.V. Epifanova: resume writing;

A.D. Kaprin: selection of publication topics, literary editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.В. Сушинская / T.V. Sushinskaya: <https://doi.org/0000-0001-8812-9105>

Н.И. Стуклов / N.I. Stuklov: <https://doi.org/0000-0002-4546-1578>

Е.В. Щепкина / E.V. Schepkina: <https://doi.org/0000-0002-2079-1482>

А.И. Кузнецов / A.I. Kuznetsov: <https://doi.org/0000-0003-2182-5792>

С.В. Епифанова / S.V. Epifanova: <https://doi.org/0000-0002-7591-5120>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://doi.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.