АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 1

www.gynecology.su

Клиническое значение определения ADAMTS-13, его ингибитора и фактора фон Виллебранда в акушерско-гинекологической практике

К.Н. Григорьева¹, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, М.В. Третьякова², Д.А. Пономарев³, К.Ю. Цветнова³, Д.А. Дороничева¹, А.Р. Мамаева¹, К.В. Мехедова¹, Д. Риццо^{1,4}, Ж.-К. Гри^{1,5}, И. Элалами^{1,6,7}, А.Д. Макацария¹

> 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;

²000 «Лечебный Центр», Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 15/1;

³«Родильный дом № 4» ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119421 Москва, ул. Новаторов, д. 3;

⁴Римский университет Тор Вергата, Рим, Италия;

5Университет Монпелье, Париж, Франция;

⁶Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁷Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

Для контактов: Кристина Николаевна Григорьева, e-mail: grigkristik96@gmail.com

Резюме

ADAMTS-13 — важнейшая металлопротеиназа, функцией которой является высвобождение фрагментов фактора фон Виллебранда (vWF) в плазму, а также регулирование его активности путем расщепления «сверхкрупных» мультимеров на более мелкие и менее активные. Многие патологические состояния, в том числе возникающие во время беременности, характеризуются повышением уровня vWF и снижением активности ADAMTS-13. В связи с этим необходимо контролировать уровни vWF и активности ADAMTS-13 для предупреждения одной из тяжелейших форм тромботической микроангиопатии – тромботической тромбоцитопенической пурпуры (болезнь Мошковица).

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, ADAMTS-13, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Для цитирования: Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Пономарев Д.А., Цветнова К.Ю., Дороничева Д.А., Мамаева А.Р., Мехедова К.В., Риццо Д., Гри Ж.-К., Элалами И., Макацария А.Д. Клиническое значение определения ADAMTS-13, его ингибитора и фактора фон Виллебранда в акушерско-гинекологической практике. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2021;15(1):93–106. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.203.

Clinical significance of measuring ADAMTS-13, its inhibitor and von Willebrand factor in obstetric and gynecological practice

Kristina N. Grigoreva¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Maria V. Tretyakova², Dmitry A. Ponomarev³, Ksenia Yu. Tsvetnova³, Daria A. Doronicheva¹, Amina R. Mamaeva¹, Ksenia V. Mekhedova¹, Giuseppe Rizzo^{1,4}, Jean-Christophe Gris^{1,5}, Ismail Elalamy^{1,6,7}, Alexander D. Makatsariya¹

Obstetrics, Gynecology and Reproduction

• No

2021 • Tom 15

Гинекология и Репродукция

Акушерство,

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

²«Medical Center» LLC: 15/1 Timura Frunze Str., Moscow 119021, Russia:

³Maternity Hospital № 4, Branch of Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 3 Novatorov Str., Moscow 119421, Russia;

⁴Tor Vergata University of Rome, Rome, Italy;

⁵University of Montpellier, Paris, France;

⁶Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

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

Corresponding author: Kristina N. Grigorieva, e-mail: grigkristik96@gmail.com

Abstract

ADAMTS-13 is a crucial metalloproteinase involved in liberating fragments of von Willebrand factor (vWF) into the plasma as well as regulating its activity by cleaving "ultra-large" multimers into smaller and less active counterparts. Many pathological conditions, including those emerged during pregnancy are characterized by increased level of vWF and decreased ADAMTS-13 activity. In this regard, it is necessary to monitor the levels of vWF and ADAMTS-13 activity to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschcowitz disease) as one of the most severe forms of thrombotic microangiopathy.

Keywords: von Willebrand factor, ADAMTS-13, thrombotic thrombocytopenic purpura

For citation: Grigorieva K.N., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Ponomarev D.A., Tsvetnova K.Yu., Doronicheva D.A., Mamaeva A.R., Mekhedova K.V., Rizzo G., Gris J.-C., Elalamy I., Makatsariya A.D. Clinical significance of measuring ADAMTS-13, its inhibitor and von Willebrand factor in obstetric and gynecological practice. *Akusherstvo*, *Ginekologia i Reprodukcia* = *Obstetrics*, *Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):93–106. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.203.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

 АDAMTS-13 – цинк-содержащая протеаза, расщепляющая сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда (vWF), белка, участвующего в свертывании крови. ADAMTS-13 способна отщеплять фрагменты vWF, снижая его активность.

Что нового дает статья?

- Систематизированы данные о роли ADAMTS-13 и vWF в развитии патологических состояний в акушерско-гинекологической практике.
- Исследование активности ADAMTS-13 является прогностически важным у больных с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

 Возможна разработка новых схем лечения с учетом грамотных и патофизиологически обоснованных подходов к профилактике и лечению данного состояния.

Введение / Introduction

В последние годы все чаще внимание исследователей и клиницистов привлекает значение ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда (vWF) в медицинской практике. В данной статье рассматривается роль ADAMTS-13 в разных патологических состояниях.

Highlights

What is already known about this subject?

► ADAMTS-13, or von Willebrand factor-cleaving protease (vWFCP), is a zinc-containing metalloprotease that cleaves von Willebrand factor (vWF), a large protein involved in blood clotting. ADAMTS-13 secreted into the blood serum and degrades large vWF multimers, by lowering their activity

What are the new findings?

- ➤ There were systematized data on the role of ADAMTS-13 and vWF in development of pathological conditions in obstetric and gynecological practice.
- ► Assessing activity of ADAMTS-13 is prognostically important in patients with a high risk of thromboembolic complications.

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

▶ New treatment regimens are possible by taking into consideration competent and pathophysiologically justified approaches to prevention and treatment of such condition.

Историческая справка / Historical background

7 февраля 1924 г. на заседании Нью-Йоркского патологического общества американский клиницист и патолог Eli Moschcowitz (Эли Мошковиц) (рис. 1) представил случай 16-летней девушки. Она была

почта: info@irbis-1.ru.

ЭП.

649-54-95;

формацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7



Рисунок 1. Американский врач и патолог Эли Мошковиц.

Figure 1. American physician and pathologist Eli Moschcowitz.

доставлена в больницу «Beth Israel», а через 2 нед скончалась из-за внезапного развития петехиальной сыпи, лихорадки, анемии и наступивших затем паралича и комы [1]. Вскрытие выявило окклюзионные гиалиновые тромбы, диссеминированные в терминальных артериолах и капиллярах. Как оказалось позже, они в основном состояли из агрегированных тромбоцитов. Eli Moschcowitz подозревал, что причиной этого расстройства является мощный «яд», который обладает гемолитическими и агглютинативными свойствами. В 1925 г. в журнале «The Mount Sinai Journal of Medicine» была опубликована его статья с клиническим описанием этого случая. В дальнейшем эта статья неоднократно переиздавалась [2], в последний раз она была опубликована в этом журнале в 2003 г. Благодаря тому, что Eli Moschcowitz впервые описал клиническую картину этой болезни, она была названа в его честь. В 1947 г. К. Singeretal переименовал «болезнь Мошковица» в «тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру» [3]. Этот термин активно используется и в наше время.

Каждый год увеличивалось число описанных случаев. Так, в 1960 г. l. Schulman и его коллеги сообщили о клиническом течении болезни у 8-летней девочки, которая имела хронические приступы анемии и тромбоцитопении. Позже выяснилось, что после переливания плазмы крови ее состояние значительно улучшилось [4]. В 1978 г. J.D. Upshaw описал случай 29-летней женщины с подобными признаками и симптомами, но первые проявления болезни у нее возникли еще в 6-месячном возрасте [5]. В 1979 г. S. Rennard и S. Abe предложили назвать синдром «Upshaw-Schulman» (синдром Апшоу-Шульмана) и использовать его для описания пациентов с такими же клиническими особенностями, у которых отмечалась положительная реакция на инфузию плазмы [6]. Этот синдром также именуется врожденной или наследственной тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТПП) [7].

В 1966 г. была предложена пентада клинических и лабораторных признаков в качестве критериев для диагностики ТТП. В нее входили микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) с фрагментацией эритроцитов (или шистоцитов), которая была определена в мазке периферической крови, тромбоцитопения, неврологические признаки и симптомы, синдром почечной недостаточности и лихорадка [8]. Однако последующие исследования показали, что неврологические симптомы, почечная недостаточность и лихорадка присутствовали не у всех пациентов с ТТП [9, 10]. Таким образом, наличие МАГА и тромбоцитопении при отсутствии другой вероятной этиологии в настоящее время считается достаточным, чтобы предположить диагноз ТТП. Плазменные инфузии при выставлении этого заболевания должны проводиться незамедлительно, так как именно это лечение снижало уровень смертности с 85-95 % до 10-20 % [11].

Как именно работает плазменная терапия при лечении TTП, еще до конца не понятно. Первый ключ к современному пониманию патогенеза ТТП пришел из исследования J.L. Moake и его коллег в 1982 г. Они сообщили, что у 4 пациентов с хронической ТТП в крови присутствовали циркулирующие сверхбольшие мультимеры vWF. Они предположили, что эти пациенты не имели в плазме vWF-полимеразы, что и привело к накоплению сверхбольших мультимеров vWF, которые гиперактивны и способны вызвать спонтанную агглютинацию тромбоцитов и тромбоз небольших артериол и капилляров [12].

В 1997 г. М. Furlan и его коллеги описали 4 пациентов (в том числе двух братьев) с хронической рецидивирующей ТТП, которые имели частичный или полный дефицит в плазме крови vWF-полимеразы, также известной как протеаза, расщепляющая vWF (англ. а disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, ADAMTS-13) [13]. H.M. Tsai [14] и M. Furlan с соавт. [15] независимо друг от друга сообщали о приобретённом дефиците ADAMTS-13 у пациентов, у которых присутствует ингибитор против металлопротеиназы. Таким образом, стало очевидным, что дефицит ADAMTS-13 в плазме крови имеет общий механизм развития при врожденной и приобретенной форме идиопатической ТТП.

Открытие ADAMTS-13 / Discovery of ADAMTS-13

Выделение vWF-протеазы из плазмы было сложной задачей. В 1996 г. М. Furlan с соавт. [16] и Н.М. Tsai [14] использовали хроматографические методы для выделения vWF-ADAMTS-13 из нормальной человеческой плазмы, но удалось им это лишь с частичным успехом. Тем не менее они смогли определить место расщепления vWF (Tyr1605 и Met1606) и в частично очищенном материале, после того как белок был денатурирован. Для денатурации белка они использовали

мочевину [16] и гуанидин гидрохлорид [14]. Также они продемонстрировали, что активность ADAMTS-13 в плазме резко повышалась, когда в реакцию добавляли ион двухвалентного металла, а при добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты, которая хелатирует ионы двухвалентных металлов, происходило ингибирование ADAMTS-13. Поэтому они пришли к выводу, что плазменный белок является металлопротеазой.

В 2001 г. несколько групп исследователей независимо друг от друга выделили ADAMTS-13 из плазмы и определили его частичную аминокислотную последовательность. Это привело к идентификации ADAMTS-13 как нового члена семейств ADAM (англ. A Disintegrin And Metalloproteinase) [17–19].

Ген металлопротеиназы расположен в 9q34 хромосоме, содержит 29 экзонов, охватывающих интервал 37kb в геномной последовательности. Зрелый полипептид ADAMTS-13 состоит из 1427 аминокислотных остатков, содержащих сигнальный пептид и короткий пропептид, за которым следует репролизин-подобный металлопротеазный домен, дезинтеграционный домен, повторы тромбоспондина-1 (TSP1), цистеин-обогащенные и спейсерные домены. Дистальный С-конец содержит 7 дополнительных повторов TSP1 и 2 СUB (для дополнения C1r/C1s,Uegf, Bmp1) домена. Человеческий рекомбинантный ADAMTS-13 быстро был выделен в трансфицированные клеточные линии в виде белка 195-kda, способного расщеплять растворимый мультимерный vWF [20, 21].

Физиологические аспекты ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда / Physiological aspects of ADAMTS-13 and von Willebrand factor

Фактор фон Виллебранда – мультимерный протеин, синтезируемый исключительно в клетках эндотелия сосудов и мегакариоцитах. ADAMTS-13 - это цинксодержащая металлопротеиназа, которая расщепляет сверхкрупные мультимеры vWF на субъединицы Y1605 и М1606. Синтезированная главным образом в пресинусоидальных липидосодержащих звездчатых клетках, ADAMTS-13 направляется для секреции в кровоток, где она конститутивно активна за счет отсутствия «цистеинового переключателя», обычно присутствующего в других белках семейства ADAMTS и функционирующего путем блокирования активного центра фермента [22]. Во избежание неконтролируемой реакции из-за изначально активного состояния ADAMTS-13. вовлеченные белки и их окружение должны соответствовать множеству критериев, чтобы привести к расщеплению vWF [23, 24]. Процесс первичного расщепления vWF металлопротеиназой запускается при повреждении сосудов, когда сверхкрупные мультимеры vWF высвобождаются из телец Вейбеля-Паладе, связывая уязвимый коллаген посредством его домена АЗ [25, 26]. Необходимо учитывать то, что в зависимости от низкого или высокого гемодинамического удара сосудистого русла vWF может изменить свою структуру и принять соответственно шаровидную или расширенную формы [27]. Важно отметить, что ADAMTS-13 способна расщеплять vWF только в его расширенной форме, предотвращая образование сверхкрупных мультимеров (рис. 2). Таким образом, физиологически ADAMTS-13 функционирует как структура для предотвращения образования высокотромбогенных сверхкрупных мультимеров vWF в сосудистом русле, которые могут достигать нескольких миллиметров в длину, если их не контролировать [29].

Хотя vWF должен быть удлиненным для начала расщепления, ADAMTS-13 может также связываться с ним в глобулярной форме, что приводит к циркуляции комплексов vWF-ADAMTS-13 в кровотоке. ADAMTS-13 облегчает этот более слабый способ связывания при низком гемодинамическом ударе. прикрепляясь своими карбоксиконцевыми доменами к D4-CK-карбоксиконцевым доменам глобулы vWF. Расщепление не может произойти в этом комплексе, потому что домен A2 глобулы vWF ограничивает доступ ADAMTS-13 к расщепляемой связи vWF. ADAMTS-13 взаимодействует с vWF как в неактивной - циркулирующей форме, так и в активной - протеолитической форме. Эти взаимодействия порождают 2 тщательно контролируемых белковых пула, сбой в регуляции которых может привести к потенциально тромботическим событиям. При попадании циркулирующих сверхкрупных комплексов vWF в зоны высокого гемодинамического удара (в капилляры, артериолы или развивающиеся тромбы) молекулы vWF становятся более склонны к распутыванию. Этот процесс сопровождается сложным открытием многочисленных центров vWF, которые взаимодействуют со спейсерным, дезинтегриноподобным, металлопротеиназным и богатым цистеином доменами ADAMTS-13 [30, 31].

Эти шаги представляют собой то, что известно как «конформационная активация» комплекса ADAMTS-13-vWF, увеличивающая специфичность протеолиза фактора фон Виллебранда. Этот последовательный процесс включает регуляцию протеазы доменами CUB, которые предположительно обеспечивают автоингибирующий эффект, связывая спейсер внутриклеточно. Помимо этого, одного лишь высоконсервативного Zn2+-металлопротеазного домена ADAMTS-13 недостаточно для расщепления vWF. В итоге ADAMTS-13 кинетически расщепляет скрытую в В-листе конечную связь vWF-A2-домена между участками Y1605 и M1606 как в физиологической среде, так и в потоке, что подтверждает значение этой реакции в регуляции гемостаза [22].

У здоровых людей в норме активность ADAMTS-13 варьирует в пределах от 50 до 170 %. Снижение активности металлопротеазы ниже нормы (< 50 %) может

нная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих ц<mark>ъ</mark>лях

649-54-95;

(495)

формацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7

эл. почта: info@irbis-1.ru

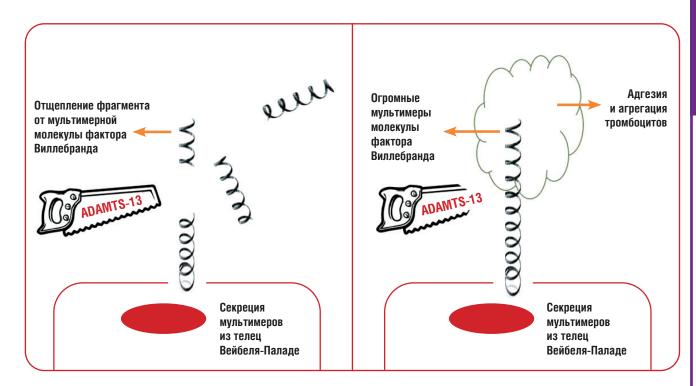


Рисунок 2. Влияние на фактор Виллебранда металлопротеиназы ADAMTS-13 в норме и при ее дефиците (адаптировано из [28]).

Figure 2. von Willebrand factor affected by metalloproteinase ADAMTS-13 in health and deficit (adapted from [28]).

наблюдаться в течение III триместра беременности, при циррозе печени, диссеминированных опухолях и воспалительных заболеваниях. У пациентов, у которых в анамнезе была ТТП, мультимерные комплексы vWF обнаруживаются лишь в острую фазу заболевания и не обнаруживаются в кровотоке после выздоровления. Возможно, при массивном повреждении эндотелия происходит значительный выброс vWF из гранул; при этом возникает относительная недостаточность металлопротеазы. Однако у пациентов, страдающих рецидивирующей формой ТТП, мультимеры vWF в кровотоке выявляются постоянно: как в острую фазу заболевания, так и в период ремиссии. Такая рецидивирующая форма заболевания чаще является наследственной и обусловлена отсутствием или дефицитом протеазы ADAMTS-13. Так, у большинства пациентов с семейной формой ТТП активность ADAMTS-13 в плазме крови составляет 5-10 %, в то время как у большинства пациентов с приобретенной идиопатической ТТП подобное снижение активности ADAMTS-13 выявляется только в период рецидивов [32].

ADAMTS-13, фактор фон Виллебранда и презклампсия / ADAMTS-13, von Willebrand factor and preeclampsia

По литературным данным, уровень антигена vWF значительно выше у беременных с преэклампсией (ПЭ) по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью или небеременными [33], а уровень vWF заметно повышен по сравнению со

значениями у небеременных до самого конца раннего послеродового периода [34].

По данным литературы, активность ADAMTS-13 была значительно снижена в группе беременных с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными и небеременными [35]. Эти результаты согласуются с результатами А. Stepanian с соавт., которые утверждали, что самый низкий уровень активности ADAMTS-13, не превышающий 70 %, или уровень антигена, не превышающий 592, значительно коррелировал с ПЭ [36]. Это не согласуется с данными А. Molvarec с соавт., которые упомянули, что не было значимых различий в активности ADAMTS-13 в плазме крови между беременными с ПЭ и здоровыми беременными или небеременными [33].

Наличие повышенного уровня активного vWF у пациенток с ПЭ вероятнее всего можно списать на сниженный уровень активности ADAMTS-13. В связи со снижением активности ADAMTS-13 у пациенток с ПЭ циркулируют в крови более активные сверхкрупные мультимеры vWF. Было установлено, что активность ADAMTS-13 снижалась у пациенток с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными. Эти данные указывают на то, что снижение уровня ADAMTS-13 может играть ключевую роль в возникновении ПЭ [36].

При ПЭ активность ADAMTS-13 в плазме снижена, в то время как уровень антигена vWF повышен. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить может ли снижение активности ADAMTS-13 являться предрасполагающим фактором к развитию ПЭ.

ADAMTS-13 при сепсисе / ADAMTS-13 in sepsis

Сепсис – это еще одно клиническое состояние, при котором может возникнуть тромботическая микроангиопатия (ТМА), связанная в большинстве случаев со снижением ADAMTS-13 [37]. У больных с сепсисом почти всегда имеются нарушения свертывания крови [38]. Подобно другим типам ТМА, при сепсисе также происходит повышенное взаимодействие между тромбоцитами и стенкой сосуда. Основным фактором в патогенезе является продукция сверхбольших мультимеров vWF, которые индуцируются эндотелиальными клетками. Фактор фон Виллебранда является белком острой фазы, который заметно повышается и высвобождается во время системного воспаления [39], причем количество ультрабольших мультимеров коррелирует с тяжестью заболевания [40]. Кроме того, важную роль в качестве лиганда между тромбоцитами и (суб)эндотелием играет vWF, который имеет определенную роль в дальнейшем привлечении лейкоцитов к поврежденному эндотелию, способствуя активации комплемента, и также содействует адгезии микроорганизмов к поверхности стенки сосуда [41]. В ответ на инфекцию образуются так называемые нейтрофильные внеклеточные ловушки (англ. Neutrophil Extracellular Traps, NETs), которые также влияют на тяжесть заболевания. При вирусных инфекциях образуется иммунный комплекс антиген-антитело, вследствие чего происходит генерализованное поражение эндотелия капилляров, развивается септическая коагулопатия и происходит неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь активируют иммунную систему и тромбоциты. Активированные тромбоциты инициируют мощный выброс NETs нейтрофилами, создавая при этом каркас для отложения фибрина и стабилизации тромба [42, 43]. Концентрация сверхбольших мультимеров vWF у больных с сепсисом обратно пропорционально коррелирует с уровнем ADAMTS-13 в плазме. Несколько исследований также подтвердили связь между низким уровнем ADAMTS-13 и тяжестью сепсиса [44]. Предполагают, что это происходит из-за воспаления, вследствие которого из эндотелия выделяется большое количество vWF, который потребляет и истощает доступную концентрацию ADAMTS-13, что приводит к недостаточной мощности расщепления и контроля над размером мультимеров vWF [45]. К другим факторам, которые способны привести к снижению плазменной активности ADAMTS-13 у пациентов с сепсисом, относят протеолитическую нейтрофильную эластазу, тромбин или плазмин (которые выделяются при сепсисе), а также ингибирование металлопротеиназы провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-6 (ИЛ-6) [46, 47]. Кроме того, конкурентное ингибирование ADAMTS-13 с тромбосподином-1 (который повышается во время тяжелых воспалительных состояний) при связывании

с vWF может (теоретически) способствовать неадекватному регулированию расщепления сверхбольших мультимеров [48].

Было проведено несколько исследований, в которых измеряли уровень ADAMTS-13 у больных сепсисом. В этих исследованиях было отмечено, что у 1/3 больных уровень металлопротеиназы был < 50 % от нормы [45, 49-51]. В одном из этих исследований сообщалось, что у примерно у 15 % больных резко снижен (< 10 %) уровень ADAMTS-13. Однако следует отметить, что это исследование было проведено у японских пациентов, которые имеют относительно высокую частоту полиморфизма ADAMTS-13.

Недавнее исследование продемонстрировало, что приблизительно у 50 % пациентов с септическим шоком и сниженным уровнем ADAMTS-13 более низкий уровень выживаемости (смертность 59 %) по сравнению с пациентами, имеющими больший уровень ADAMTS-13 (смертность 28 %) [52]. Тромботические микроангиопатии при сепсисе связаны с ультрабольшими мультимерами vWF, которые увеличиваются за счет (вторичного) дефицита ADAMTS-13. Дефицит ADAMTS-13 сильно коррелирует с тяжестью сепсиса и предсказывает неблагоприятный исход. Гипотетически, восстановление уровня ADAMTS-13 и/или уменьшение количества сверхбольших мультимеров vWF можно использовать в качестве адъювантной терапии у пациентов с сепсисом. Однако до сих пор нет никаких экспериментальных или клинических доказательств, подтверждающих это предположение.

Роль ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / A role of ADAMTS-13 and von Willebrand factor during novel coronavirus infection COVID-19

COVID-19 (SARS-CoV-2) - острая респираторная инфекция, вызываемая бета-коронавирусом. Вирус связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента и таким образом проникает в клетки. У большинства тяжелых пациентов клиническая картина начинается с развития дыхательной недостаточности, а в последующем может прогрессировать до полиорганной недостаточности. Вирус запускает иммунные активирует альвеолярные макрофаги реакции, и каскад системы комплемента [53]. Самым неблагоприятным прогностическим признаком является развитие коагулопатии. Появляется все больше доказательств, подтверждающих гипотезу, что окклюзия сосудов в легочном и системном кровотоке является наиболее серьезной и частой причиной развития летальных исходов у пациентов с SARS-CoV-2 [54-60]. Однако важно понимание того, что основную роль здесь играет не венозная тромбоэмболия, как может показаться на первый взгляд, а «местное» тромбообразование. Как известно, COVID-19 является тяжелым воспалительным заболеванием, поэтому вполне

info@irbis-1.

почта:

ЭД.

649-54-95;

Тел.: +7 (495)

редакции.

нная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих ц<mark>е</mark>лях

формацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95;

эл. почта: info@irbis-1.ru.

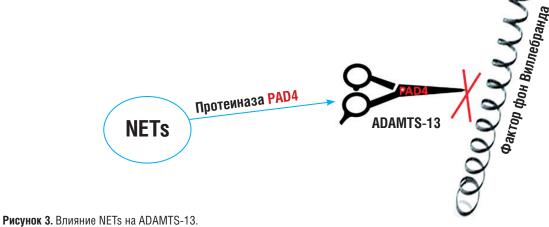
вероятно, что он приводит к приобретенному дефициту ADAMTS-13 и. следовательно, повышенной тромбогенности. N. Morici и его коллеги провели исследование, в котором показали, что снижение уровня металлопротеиназы отмечалось у 5 пациентов из 6. Скорее всего, вследствие этого было нарушено эффективное расшепление vWF-мультимеров. что в последующем привело к образованию местных тромбов в кровотоке [61]. G.L. Tiscia с соавт. предположили, что определение уровня ADAMTS-13 можно использовать как клинико-диагностический маркер, предсказывающий прогноз, связанный с SARS-CoV-2 [62]. В группе из 88 пациентов М. Ваzzan с соавт. также наблюдали снижение уровня ADAMTS-13; при этом они отметили, что этот уровень был значительно ниже у пациентов, которые скончались [63]. Однако для того, чтобы сделать обоснованные выводы о потенциальной патогенной роли дисбаланса vWF/ADAMTS-13 при SARS-CoV-2, требуются дальнейшие исследования с участием гораздо большей когорты пациентов.

COVID-19 повреждает эндотелий капилляров, вследствие чего происходит экспрессия тканевого фактора, запускается активация коагуляционного каскада. В ответ на вирусную инфекцию активируются тромбоциты, которые способствуют привлечению нейтрофилов и выработке ими NETs, которые способны привести к развитию альвеолита, активации тромбоцитов и дополнительному повреждению эндотелия сосудов [64]. Ранее полагали, что образование NETs считается терминальной стадией в жизни нейтрофилов; однако последние данные показали, что некоторые нейтрофилы способны пережить этот этап, превратившись в неядерные элементы, которые способны повреждать ткани, в особенности это касается эндотелия легких [65, 66]. Нередко у пациентов, у которых запустился каскад NETs, развиваются аутоиммунные заболевания, поэтому в этот период очень

важно наблюдать за пациентами с системными воспалительными заболеваниями [67]. Их обострение может быть связано и с NETs-зависимой активацией системы свертывания. Важную роль здесь играет и процесс активации эндотелия; в частности, при новой коронавирусной инфекции активация эндотелия сопровождается выбросом огромного количества vWF. который расщепляется металлопротеиназой ADAMTS-13 (рис. 3): однако ее уровень активно снижается при развитии ДВС-синдрома, сепсиса, ТМА и полиорганной недостаточности у реанимационных больных [68]. Важно помнить, что NETs способны угнетать активность ADAMTS-13, вследствие чего происходит повышение концентрации vWF. Также у пациентов с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) происходит снижение уровня ADAMTS-13, так как AФA приводят к функциональному дефициту фермента. Приобретенный дефицит ADAMTS-13 на фоне циркуляции АФА приводит к развитию угрожающих тромбозов [69].

ADAMTS-13 при остром инфаркте миокарда / ADAMTS-13 in acute myocardial infarction

Изучение роли ADAMTS-13 в возникновении острого инфаркта миокарда (ОИМ) требует понимания механизмов, лежащих в основе ОИМ. Холестерол, циркулируя в кровотоке, может откладываться в стенку артерии; со временем это приводит к образованию бляшек, которые могут разрываться и вызвать агрегацию/депонирование тромбоцитов, что приводит к образованию окклюзирующего тромба в коронарной артерии. Полная закупорка коронарной артерии приводит к необратимым изменениям в миокарде и, наконец, к гибели кардиомиоцитов, что в свою очередь ведет к развитию инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Были сообщения, что у пациентов с первым ОИМ с подъемом сегмента ST было выявлено повышение уровня тотального и активного vWF,



Примечание: PAD4 — протеин-аргинин деиминаза 4.

Figure 3. Effect of NETs on ADAMTS-13. **Note:** PAD4 – protein-arginine deiminase type 4.

Акушерство, Гинекология и Репродукция

а также достоверное повышение соотношения vWF/ADAMTS-13 [70]. Напротив, у этих пациентов снижен уровень ADAMTS-13 в плазме крови и отсутствует взаимосвязь между уровнем ADAMTS-13 и уровнем активного vWF.

А. Maino с соавт. обнаружили связь между низким уровнем ADAMTS-13 и повышенным риском развития инфаркта миокарда, проведя метаанализ индивидуальных данных пациентов из обсервационных исследований [71]. Время отбора проб крови имеет чрезвычайно важное значение в этих исследованиях; в предыдущих исследованиях образцы крови были взяты в острую фазу тромботического события, поэтому трудно понять, является ли повышенный уровень vWF следствием или все же причиной тромботического события [72]. В исследовании, в котором участвовали молодые женщины, в образцах крови через длительное время после острой фазы тромботического события была изучена взаимосвязь между уровнями vWF и ADAMTS-13 в плазме крови и риском развития ОИМ. Авторы выявили концентрационно-зависимую связь между уровнями vWF и ADAMTS-13 с вероятностью развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта (ИИ) [73]. В экспериментальном исследовании у мышей, нокаутных по ADAMTS-13, зоны инфаркта были больше, чем у мышей дикого типа. Любопытно, что объем инфаркта снижался на 30 % после введения ADAMTS-13 мышам дикого типа после ишемической окклюзии [74].

Механизм, лежащий в основе протективного действия ADAMTS на миокард, до сих пор неизвестен. Скорее всего, ADAMTS-13 предотвращает тромботическую окклюзию микроциркуляторного русла на стадии постишемии/реперфузии [75], поскольку существует достоверная связь между ОИМ и воспалением в связи с тем, что некоторые провоспалительные сигнальные каскады также участвуют в этом процессе. Факт, что инфузия рекомбинантным ADAMTS-13 снижала накопление нейтрофилов в зоне инфаркта, подчеркивает возможность противовоспалительного эффекта металлопротеиназы. Результаты, полученные с использованием модели мышей, нокаутных по ADAMTS-13 с ОИМ, позволяют предположить, что ADAMTS-13 улучшает местную микроциркуляцию, которая важна для нормального функционирования органа на фоне протромботических/воспалительных процессов [76].

Хотя быстрое восстановление кровоснабжения в коронарных артериях жизненно важно для успешного лечения ОИМ, сама реперфузия усугубляет повреждения в ишемическом участке миокарда. Точный механизм повреждения при ишемии-реперфузии до конца неизвестен. Растущее количество клинических данных указывает на возможность того, что vWF и ADAMTS-13 хотя бы частично вовлечены в патогенез инфаркта миокарда. Данные, полученные

на мышах, нокаутных по ADAMTS-13, и мышах дикого типа, которым был введен рекомбинантный ADAMTS-13, показали, что ADAMTS-13 предотвращает повреждения миокарда при ишемии-реперфузии и что рекомбинантный ADAMTS-13 может обладать терапевтической ценностью при лечении ОИМ. У нокаутных по ADAMTS-13 мышей развивался более обширный инфаркт миокарда, чем у мышей дикого типа. Лечение мышей дикого типа рекомбинантным ADAMTS-13 снижало уровень апоптоза клеток миокарда, выход тропонина-І и размер зоны инфар-Инфильтрирующие нейтрофилы, которые первыми мигрируют в поврежденный миокард, опосредуют прямое повреждение кардиомиоцитов за счет выброса таких токсичных продуктов, как активные формы кислорода и протеолитических ферментов. ADAMTS-13 предотвращает избыточное зависимое от vWF рекрутирование тромбоцитов и/или лейкоцитов в ишемический миокард за счет протеолиза vWF [77].

ADAMTS-13 и ишемический инсульт / ADAMTS-13 in ischemic stroke

Только несколько исследований были проведены для выяснения связи между уровнем ADAMTS-13 и риском развития ИИ. В 2 исследованиях был обнаружен высокий риск развития ИИ у пациентов с низким уровнем ADAMTS-13 [73, 78].

нная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих ц

649-54-95;

Тел.: +7 (495)

формацию о репринтах можно получить в редакции.

эл. почта: info@irbis-1.ru.

M. Sonneveld с соавт. провели метаанализ исследований, состоящих из 616 случаев, и показали четкую связь между ADAMTS-13 и ИИ, указав, что низкие уровни ADAMTS-13 связаны с повышенным риском развития ИИ [79].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли ADAMTS-13 в патоге-

Фактор фон Виллебранда и ишемический инсульт / von Willebrand factor in ischemic stroke

В большинстве исследований была обнаружена связь между высоким уровнем vWF и ИИ [36, 80, 81].

Однако в двух последних исследованиях не наблюдалось связи между уровнем vWF и субклиническим инфарктом головного мозга на МРТ [82, 83]. Тот факт, что не во всех исследованиях наблюдалась связь между vWF и ИИ, может быть объяснен тем, что исследования проводились на небольшой группе пациентов.

M. Sonneveld с соавт, провели метаанализ всех исследований, состоящих из 1567 случаев, на выявление связи между vWF и ИИ, и установили положительную связь между высоким уровнем vWF и ИИ [79]. Подтип ИИ вследствие атеросклероза крупных артерий составляет не менее 70 % атеросклероза каротидных артерий и был связан с повышенным уровнем vWF согласно нескольким исследованиям [84, 85].

почта: info@irbis-1.ru.

ЭП.

649-54-95;

формацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7

Есть несколько публикаций, где исследователи обнаружили связь между высоким уровнем vWF и летальным исходом от ИИ [79, 86].

В заключение следует отметить, что проведенные до настоящего времени исследования свидетельствуют о том, что уровень vWF связан с ИИ. Кроме того, уровень vWF также связан с исходом инфаркта мозга.

ADAMTS-13 и фактор фон Виллебранда в неонатальном периоде / ADAMTS-13 and von Willebrand factor in neonatal period

В свертывающей системе крови у новорожденных и детей более старшего возраста имеются значительные различия. Эволюция системы гемостаза человека является сложным процессом, и возрастные различия в уровнях белков свертывания крови сохраняются в течение всего детства [87, 88]. До сих существует лишь ограниченное понимание соотношения vWF/ADAMTS-13 у новорожденных и клинических проявлений ТТП. Несмотря на отсутствие консенсуса в отношении значений ADAMTS-13, большинство исследователей пришло к выводу, что в неонатальном периоде активность ADAMTS-13 ниже, а уровень vWF выше по сравнению с взрослыми.

Данные исследований, в которых измеряли vWF в разном возрасте, свидетельствуют о том, что уровень vWF у детей достигает уровня взрослых в возрасте 6 мес [89-91]. По данным некоторых исследований, уровень ADAMTS-13 у детей в первые 6 мес жизни ниже, чем у взрослых [92-95], а по данным других авторов он аналогичен таковому у взрослых [96, 97].

Текущие данные свидетельствуют о том, что уровень vWF в неонатальном периоде выше, чем в плазме взрослых, и постепенно уменьшается, достигая уровня взрослых к 6 мес. С другой стороны, неонатальный уровень ADAMTS-13 значительно ниже по сравнению с уровнем взрослых. Эти результаты показывают обратную связь между уровнем vWF и уровнем ADAMTS-13 в плазме [98]. До конца неясно, почему новорожденные имеют более высокий уровень vWF и более низкую активность ADAMTS-13; предположительно, это физиологическая реакция, которая возникает при подготовке к родам, или же как реакция на стресс после рождения. У здоровых новорожденных такое соотношение ADAMTS-13/vWF не приводит к тромбозам, но может дать толчок к развитию тромбозов под воздействием дополнительных факторов риска, таких как гипоксия, сепсис и введение на длительное время внутривенных устройств.

Роль ADAMTS-13 у онкологических больных / **ADAMTS-13** in oncology patients

Рак-ассоциированная венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является одним из грозных осложнений, которое возникает у больных онкологическими заболеваниями. Рак, связанный с ВТЭ, приводит к большему количеству летальных исходов [99] и прогрессированию заболевания [100].

Было показано, что онкологические больные имеют более высокие значения vWF, при этом уровень ADAMTS-13 у них снижен по сравнению с данными в общей популяции [101, 102]. Также исследования показывают, что у пациентов с ВТЭ или ВТЭ в анамнезе средний уровень vWF значительно выше среднего в общей популяции [103, 104]. Сведения об ADAMTS-13 и его взаимосвязи с vWF неоднозначны. Есть исследования, в которых показано, что при венозном тромбозе может быть как снижение уровня ADAMTS-13 [105], так и его повышение [106]. Имеются данные, что почти у 30 % онкологических больных уровень ADAMTS-13 снижен [107].

В одном из исследований при проведении секвестрации научная группа обнаружила избыток гена, кодирующего однонуклеотидные варианты ADAMTS-13, у пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) [108], в то время как другой группе не удалось найти связь между ТГВ и полиморфизмом, связанным со сниженным уровнем ADAMTS-13 [109].

К патологическим особенностям опухоль-индуцированной ТМА относятся утолщение стенок сосудов в месте артерио-капиллярного перехода с отеком или отслоением эндотелиальных клеток от базальной мембраны и интралюминальным тромбозом. Это приводит к частичной или полной закупорке просвета сосуда. На поверхности клеток эндотелия опухолевые клетки способны активировать каскад свертывания сразу через тканевой фактор (ТФ) и через индукцию воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО) [110–113]. Опухолевые клетки и микрочастицы, полученные из опухолевых клеток, экспрессируют ТФ на клеточной мембране, индуцируя тем самым образование тромбина и увеличивая риск тромбозов [110-112]. В дополнение к расщеплению фибриногена, повышенная генерация тромбина приводит к активации тромбоцитов и агрегации, что в свою очередь приводит к образованию микротромбозов, богатых тромбоцитами и фибрином.

Развитие синдрома ТМА ассоциировано с действием многих химиотерапевтических агентов, включая митомицин С, гемцитабин, цисплатин, карбоплатин и ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) – бевацизумаб [114]. Более того, ингибиторы тирозинзависимых киназ, такие как сунитиниб. дасатиниб и иманитиб. могут вызвать ТТП-подобный синдром. Это может происходить в результате прямого токсического действия химиотерапии на эндотелий, образования антител к VEGF или иммунозависимого повреждения эндотелия. Сообщалось, что продукция простациклинов эндотелием снижается в ответ на митомицин С, а также обработку культур человеческих эндотелиаль-

Простациклины - важные физиологические антагонисты/ингибиторы сосудистого тонуса и агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Аналогично ТТП, в случае ТМА, вызванной митомицином С, в плазме крови повышается уровень тромбомодулина, являюшегося, наряду с активатором тканевого плазминогена и ингибитором активатора плазминогена типа 1, признаком активации эндотелия [116].

Хотя сообщалось о редких случаях дефицита ADAMTS-13 И существующих ингибиторах 0 ADAMTS-13, у большей части пациентов с ТМА, связанной с химиотерапией, все же уровень ADAMTS-13 попадает в интервал 5-10 %, что более соответствует гемолитико-уремическому синдрому, чем ТТП [117].

Заключение / Conclusion

Таким образом, представленные данные литературы интересны прежде всего тем, что в критических ситуациях выявление уровней ADAMTS-13 и его ингибитора, а также vWF имеет принципиальное значение, так как нарушение их соотношения ведёт к повреждениям жизненно важных органов. что в конечном итоге может привести к летальному исходу. Именно поэтому в клинической практике необходимо формирование грамотных и патофизиологически обоснованных подходов к диагностике и лечению состояний, зависящих от уровня vWF и активности ADAMTS-13. Необходимо учесть, что постоянный мониторинг системы гемостаза крайне важен для оценки эффективности лечения и в случае необходимости своевременной коррекции.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 12.01.2021. В доработанном виде: 30.01.2021.	Received: 12.01.2021. Revision received: 30.01.2021.
Принята к печати: 16.02.2021. Опубликована: 28.02.2021.	Accepted: 16.02.2021. Published: 28.02.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Григорьева К.Н. — поиск и отбор публикаций в базах данных, написание текста; Третьякова М.В., Пономарев Д.А., Цветнова К.Ю., Дороничева Д.А., Мамаева А.Р., Мехедова К.В. — систематизация данных, редактирование текста; Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Риццо Д., Гри ЖК., Элалами И., Макацария А.Д. — экспертная оценка данных, редактирование финального варианта рукописи.	Grigorieva K.N. – searched and selected publications in electronic datasets, text writing; Tretyakova M.V., Ponomarev D.A., Tsvetnova K.Yu, Doronicheva D.A., Mamaeva A.R., Mekhedova K.V. – systematized data, text editing; Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Rizzo G., Gris JC., Elalami I., Makatsariya A.D. – experts' data assessment, editing of final manuscript version.
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.	Authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. Proc NY Pathol Soc. 1924;24:21-4.
- Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. Am J Med. 1952;13(5):567-9. https://doi.org/10.1016/0002-
- SoRelle R. Clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura identified. Circulation. 2000;101(18):E9036-7. https://doi. org/10.1161/01.cir.101.18.e9036.
- Schulman I., Pierce M., Lukens A., Currimbhoy Z. Studies on thrombonoiesis. L. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. Blood. 1960:16:943-57
- Upshaw J.D. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. N Engl J Med. 1978;298(24):1350-2. https://doi.org/10.1056/ NEJM197806152982407.
- Rennard S., Abe S. Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome). N Engl J Med. 1979;300(7):368. https://doi.org/10.1056/NEJM197902153000718.

- Kinoshita S., Yoshioka A., Park Y.D. et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2001;74(1):101-8. https://doi.org/10.1007/BF02982558.
- Amorosi E., Ultmann J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. Medicine. 1966;45(2):139-60. https://doi.org/10.1097/00005792-196603000-00003.
- Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M., Kickler T.S. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N Engl J Med. 1991;325(6):398-403. https://doi.org/10.1056/NEJM199108083250605.
- 10. Tsai H.M., Lian E.C. 1998. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1998;339:1585–94. https://doi.org/10.1056/NEJM199811263392203.
- 11. Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med. 1991;325(6):393-7. https://doi.org/10.1056/NEJM199108083250604.
- 12. Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H. et al. Unusually large plasma factor VIII:von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1982;(23)307:1432-5. https://doi.org/10.1056/NEJM198212023072306.

почта: info@irbis-1.ru

Тел.: +7 (495) 649-54-95;

Obstetrics, Gynecology and Reproduction

- Furlan M., Robles R., Solenthaler M. et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1997;89(9):3097–103.
- Tsai H.M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*. 1996;87(10):4235–44.
- Furlan M., Robles R., Solenthaler M., Lammle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1998;91(8):2839–46.
- Furlan M., Robles R., Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996;87(10):4223–34.
- Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2001;98(6):1662–6. https://doi.org/10.1182/blood.v98.6.1662.
- Gerritsen H.E., Robles R., Lammle B., Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*. 2001;98(6):1654–61. https://doi.org/10.1182/blood.v98.6.1654.
- Zheng X., Chung D., Takayama T.K. et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*. 2001;276(44):41059–63. https://doi.org/10.1074/jbc.C100515200.
- Plaimauer B., Zimmermann K., Volkel D. et al. Cloning, expression, and functional characterization of the von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13). *Blood*. 2002;100(10):3626–32. https://doi.org/10.1182/ blood-2002-05-1397.
- Zheng X., Nishio K., Majerus E.M. et al. 2003. Cleavage of von Willebrand factor requires the spacer domain of the metalloprotease ADAMTS13. *J Biol Chem.* 2003;278(32):30136–41. https://doi.org/10.1074/jbc. M305331200.
- Plautz W.E., Raval J.S., Dyer M.R. et al. ADAMTS13: origins, applications and prospects. *Transfusion*. 2018;58(10):2453–62. https://doi. org/10.1111/trf.14804.
- South K., Luken B.M., Crawley J.T. et al. Conformational activation of ADAMTS13. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(52):18578–83. https://doi.org/10.1073/pnas.1411979112.
- South K., Freitas M.O., Lane D.A. A model for the conformational activation of the structurally quiescent metalloprotease ADAMTS13 by von Willebrand factor. *J Biol Chem.* 2017;292(14):5760–9. https://doi.org/10.1074/jbc.M117.776732.
- Sadler J.E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:395–424. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.395.
- Roth G.J., Titani K., Hoyer L.W. et al. Localization of binding sites within human von Willebrand factor for monomeric type III collagen. *Biochemistry*. 1986;25(26):8357–61. https://doi.org/10.1021/ bi00374a004.
- Tsai H.-M. Shear stress and von Willebrand factor in health and disease. Semin Thromb Hemost. 2003;29(5):479–88. https://doi. org/10.1055/s-2003-44556.
- Sadler J.E. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(1):11–8. https://doi. org/10.1182/blood-2008-02-078170.
- Hobbs W.E., Moore E.E., Penkala R.A. et al. Cocaine and specific cocaine metabolites induce von Willebrand factor release from endothelial cells in a tissue-specific manner. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(6):1230–7. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301436.
- de Groot R., Bardhan A., Ramroop N. et al. Essential role of the disintegrin-like domain in ADAMTS13 function. *Blood*. 20098;113(22):5609–16. https://doi.org/10.1182/blood-2008-11-187914.
- de Groot R., Lane D.A., Crawley J.T. The role of the ADAMTS13 cysteinerich domain in VWF binding and proteolysis. *Blood*. 2015;125(12):1968– 7. https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-594556.
- Schaller M., Studt J.D., Voorberg J., Kremer Hovinga J.A. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Development of an autoimmune response. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):121–30. https://doi.org/10.5482/ HAMO-12-12-0023.
- Molvarec A., Rigó J., Boze T. et al. Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia. *Thromb Haemost*. 2009;101(2):305–11.
- 34. Sánchez-Luceros A., Meschengieser S.S., Marchese C. et al. Factor VIII

- and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(7):647–5. https://doi.org/10.1097/00001721-200310000-00005.
- Aref S., Goda H. Increased VWF antigen levels and decreased ADAMTS13 activity in preeclampsia. *Hematology*. 2013;18(4):237–41. https://doi.org/ 10.1179/1607845412Y.0000000070.
- Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(7):1703–9. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.223610.
- 37. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(10 Suppl 17):1–12.
- Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. Thromb Res. 2017;149:38–44. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007.
- Schwameis M., Schorgenhofer C., Assinger A. et al. VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thromb Haemost*. 2015;113(3):708–18. https://doi.org/10.1160/TH14-09-0731.
- Bockmeyer C.L., Claus R.A., Budde U et al. Inflammation-associated ADAMTS-13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. *Haematologica*. 2008;93(1):137–40. https://doi.org/10.3324/ haematol.11677.
- Turner N.A., Moake J. Assembly and activation of alternative complement components on endothelial cell-anchored ultra-large von Willebrand factor links complement and hemostasis thrombosis. *PLoS One*. 2013;8(3):e59372. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059372.
- Xu J., Zhang X., Pelayo R. et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med*. 2009;15(11):1318–21. https://doi.org/10.1038/nm.2053.
- Kim J.E., Lee N., Gu J.-Y. et al. Circulating levels of DNA-histone complex and dsDN are independent prognostic factors of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2015;135(6):1064–9. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.03.014.
- Fuchs T.A., Kremer Hovinga J.A., Schatzberg D. et al. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood*. 2012;120(6):1157–64. https://doi.org/10.1182/ blood-2012-02-412197.
- 45. Ono T., Mimuro J., Madoiwa S. et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood*. 2006;107(2):528–34. https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1087.
- Crawley J.T., Lam J.K., Rance J.B. et al. Proteolytic inactivation of ADAMTS-13 by thrombin and plasmin. *Blood*. 2005;105(3)1085–93. https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1101.
- Bernardo A., Ball C., Nolasco L. et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 2004;104(1):100–6. https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0107.
- Bonnefoy A., Daenens K., Feys H.B. et al. Thrombospondin-1 controls vascular platelet recruitment and thrombus adherence in mice by protecting (sub)endothelial VWF from cleavage by ADAMTS-13. *Blood*. 2006;10(3):955–64. https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4856.
- Schwameis M., Schorgenhofer C., Assinger A. et al. VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thromb Haemost*. 2015;113(4):708–18. https://doi.org/10.1160/TH14-09-0731.
- Habe K., Wada H., Ito-Habe N. et al. Plasma ADAMTS-13, von Willebrand factor (VWF) and VWF propeptide profiles in patients with DIC and related diseases. *Thromb Res.* 2012;129(5):598–602. https://doi.org/10.1016/j. thromres.2011.10.011.
- Kremer Hovinga J.A., Zeerleder S., Kessler P. et al. ADAMTS-13, von Willebrand factor and related parameters in severe sepsis and septic shock. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2284–90. https://doi.org/10.1111/ i.1538-7836.2007.02743.x.
- 52. Peigne V., Azoulay E., Coquet I. et al. The prognostic value of ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) deficiency in septic shock patients involves interleukin-6 and is not dependent on disseminated intravascular coagulation. *Crit Care*. 2013;17(6):R273. https://doi.org/10.1186/cc13115.
- Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023–6. https://doi.org/10.1111/jth.14810.

и Репродукция

1 инекология

Акушерство,

- 54. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. Lancet Rheumatol. 2020;2(7):e437-45. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
- 55. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020;75(18):2352-71. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- 56. Rotzinger D.C., Beigelman-Aubry C., von Garnier C., Qanadli S.D. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: time to change the paradigm of computed tomography. Thromb Res. 2020;190:58-9. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.011.
- 57. Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E. et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. J Thromb Haemost. 2020;18(7):1752-5. https://doi.org/10.1111/jth.14828.
- Wang T, Chen R., Liu C., et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. Lancet Haematol. 2020;7(5):e362-3. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
- 59. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1094-9. https://doi.org/10.1111/jth.14817.
- 60. Danzi G.B., Loffi M., Galeazzi G., Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? Eur Heart J. 2020;41(19):1858. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254.
- 61. Nguyen T.C., Liu A., Liu L. et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. Haematologica. 2007;92(1):121-4. https://doi.org/10.3324/haematol.10262.
- 62. Morici N., Bottiroli M., Fumagalli R. et al. Role of von Willebrand factor and ADAMTS-13 in the pathogenesis of thrombi in SARS-CoV-2 infection: time to rethink. Thromb Haemost. 2020;120(9):1339-42. https://doi.org/10.1055/s-0040-1713400.
- 63. Tiscia G.L., Favuzzi G., De Laurenzo A. et al. Reduction of ADAMTS13 levels predicts mortality in SARS-CoV-2 patients. TH Open. 2020;4(3):e203-6. https://doi.org/10.1055/s-0040-1716379.
- 64. Bazzan M., Montaruli B., Sciascia S. et al. Low ADAMTS 13 plasma levels are predictors of mortality in COVID-19 patients. Intern Emerg Med. $2020; 15(5): 861-3.\ https://doi.org/10.1007/s11739-11020-02394-11730.$
- Iba T., Levi M., Levy J.H. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost. 2020;46(1):89-95. https://doi.org/10.1055/s-0039-1694995.
- 66. Schönrich G., Raftery M.J., Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. Adv Biol Regul. 2020;77:100741. https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100741.
- 67. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. medRxiv. 2020 Apr 14;2020.04.09.20059626. https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059626.
- 68. He Y., Yang F.-Y., Sun E.-W. Neutrophil extracellular traps in autoimmune diseases. Chin Med J (Engl). 2018;131(13):1513-9. https://doi.org/10.4103/0366-6999.235122.
- 69. Cao W., Krishnaswamy S., Camire R.M. et al. Factor VIII accelerates proteolytic cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS-13. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(21):7416-21. https://doi.org/10.1073/ pnas 0801735105
- 70. Gavriilaki E., Chrysanthopoulou A., Sakellari I. et al. Linking complement activation, coagulation, and neutrophils in transplant-associated thrombotic microangiopathy. Thromb Haemost. 2019;119(9):1433-40. https://doi.org/10.1055/s-0039-1692721.
- 71. Rutten B., Maseri A., Cianflone D. et al. Plasma levels of active Von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: a multicenter and multiethnic study. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015;4(1):64-74. https://doi. org/10.1177/2048872614534388.
- 72. Maino A., Siegrink B., Lotta L.A. et al. Plasma ADAMTS-13 levels and the risk of myocardial infarction: an individual patient data meta-analysis. J Thromb Haemost. 2015;13(8):1396-404. https://doi.org/10.1111/ ith.13032.
- 73. Horii M., Uemura S., Uemura M., M. Matsumoto et al. Acute myocardial infarction as a systemic prothrombotic condition evidenced by increased

- von Willebrand factor protein over ADAMTS13 activity in coronary and systemic circulation. Heart Vessels. 2008;23(5):301-7. https://doi.org/10.1007/s00380-008-1053-x.
- 74. Anderson H.M., Siegerink B., Luken B.M. et al. High VWF, low ADAMTS13, and oral contraceptives increase the risk of ischemic stroke and myocardial infarction in young women. Blood. 2012;119(6):1555-60. https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-380618.
- 75. Zhao B.Q., Chauhan A.K., Canault M., et al. von Willebrand factorcleaving protease ADAMTS13 reduces ischemic brain injury in experimental stroke. Blood. 2009;114(15):3329-34. https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213264.
- 76. Fujioka M., Hayakawa K., Mishima K. et al. ADAMTS13 gene deletion aggravates ischemic brain damage: a possible neuroprotective role of ADAMTS13 by ameliorating postischemic hypoperfusion. Blood. 2010;115(8):1650-3. https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-230110.
- 77. Doi M., Matsui H., Takeda H., et al. ADAMTS13 safeguards the myocardium in a mouse model of acute myocardial infarction. Thromb Haemost. 2012;108(6):1236-8. https://doi.org/10.1160/TH12-09-0674.
- 78. Akyol O., Akyol S., Chen C.-H. et al. Update on ADAMTS13 and VWF in cardiovascular and hematological disorders. Clin Chim Acta. 2016;463:109-18. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.10.017.
- 79. Lambers M., Goldenberg N.A., Kenet G. et al. Role of reduced ADAMTS13 in arterial ischemic stroke: a pediatric cohort study. Ann Neurol. 2013;73(1):58-64. https://doi.org/10.1002/ana.23735.
- Sonneveld M., de Maat M.P.M, Leebeek F.W.G. Von Willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systemic review and meta-analysis. Blood Rev. 2014;28(4):167-78. https://doi.org/10.1016/j. blre.2014.04.003.
- 81. Folsom A.R., Rosamond W.D., Shahar E. et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Circulation. 1999;100(7):736-42. https://doi.org/10.1161/01. cir 100 7 736
- 82. Tzoulaki I., Murray G.M., Lee A.J. et al. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. Circulation. 2007;115(16):2119-27. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635029
- 83. Gottesman R.F., Cummiskey C., Chambless L. et al. Hemostatic factors and subclinical brain infarction in a community-based sample: the ARIC study. Cerebrovasc Dis. 2009;28(6):589-94. https://doi. org/10.1159/000247603.
- Knuiman M.W., Folsom A.R., Chambless L.E. et al. Association of hemostatic variables with MRI-detected cerebral abnormalities: the atherosclerosis risk in communities study. Neuroepidemiology. 2001;20(2):96-104. https://doi.org/10.1159/000054767.
- 85. Kozuka K., Kohriyama T., Nomura E. et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke - sequential change and differences in stroke subtype. Atherosclerosis. 2002;161(1):161-8. https://doi.org/10.1016/s0021-9150(01)00635-9.
- 86. Hanson E., Jood K., Karlsson S. et al. Plasma levels of von Willebrand factor in the etiologic subtypes of ischemic stroke. J Thromb Haemost. 2011;9(2):275-81. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04134.x.
- Jansson J.H., Nilsson T.K., Johnson O. von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulphate predict cardiovascular death in a 10 year follow up survivors of acute myocardial infarction. Heart. 1998;80(4):334-7. https://doi.org/10.1136/hrt.80.4.334.
- Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood. 1987;70(1):165-72.
- Andrew M., Vegh P., Johnston M. et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood. 1992;80(8):1998-2005.
- Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. Blood. 1988;72(5):1651-7.
- Ehrenforth S., Junker R., Koch H.G. et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. Childhood Thrombophilia Study Group. Eur J Pediatr. 1999;158(Suppl 3):S97-104. https://doi.org/10.1007/pl00014359.
- Thomas K.B., Sutor A.H., Altinkaya N. et al. von Willebrand factor-collagen binding activity is increased in newborns and infants. Acta Paediatr. 1995;84(6):697-9. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13733.x.
- Hellstrom-Westas L., Ley D., Berg A.C. et al. VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in premature infants. Acta Paediatr. 2005;94(2):205-10. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01892.x.

эл. почта: info@irbis-1.ru.

формацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95;

- 94. Feys H.B., Canciani M.T., Peyvandi F. et al. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. Br J Haematol. 2007:138(4):534-40. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06688.x.
- 95. Kavakli K., Canciani M.T., Mannucci P.M. Plasma levels of the von Willebrand factor-cleaving protease in physiological and pathological conditions in children. Pediatr Hematol Oncol. 2002;19(7):467-73. https://doi.org/10.1080/08880010290097288.
- 96. Mannucci P.M., Canciani M.T., Forza I. et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood. 2001;98(9):2730-5. https://doi.org/10.1182/blood.v98.9.2730.
- 97. Schmugge M., Dunn M.S., Amankwah K.S. et al. The activity of the von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS-13 in newborn infants. J Thromb Haemost. 2004;2:228-33. https://doi. org/10.1046/j.1538-7933.2003.00575.x.
- 98. Tsai H.M., Sarode R., Downes K.A. Ultralarge von Willebrand factor multimers and normal ADAMTS13 activity in the umbilical cord blood. Thromb Res. 2002;108(2-3):121-5. https://doi.org/10.1016/s0049-3848(02)00396-1.
- 99. Reiter R.A., Varadi K., Turecek P.L. et al. Changes in ADAMTS13 (vonWillebrand-factor-cleaving protease) activity after induced release of von Willebrand factor during acute systemic inflammation. Thromb Haemost. 2005;93(3):554-8. https://doi.org/10.1160/TH04-08-0467.
- 100. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore). 1999;78:285-91. https://doi.org/10.1097/00005792-199909000-00001
- 101. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. Blood. 2013;122(12):2011-8. https://doi. org/10.1182/blood-2013-04-460147.
- 102. Koo B.H., Oh D., Chung S.Y. et al. Deficiency of von Willebrand factorcleaving protease activity in the plasma of malignant patients. Thromb Res. 2002;105(6):471-6. https://doi.org/10.1016/S0049-3848(02)00053-1.
- 103. Wang W.S., Lin J.K., Lin T.C. et al. Plasma von Willebrand factor level as a prognostic indicator of patients with metastatic colorectal carcinoma. World J Gastroenterol. 2005;11(14):2166-70. https://doi.org/10.3748/ wjg.v11.i14.2166.
- 104. Nossent A.Y., VAN Marion V., VAN Tilburg N.H. et al. von Willebrand factor and its propeptide: the influence of secretion and clearance on protein levels and the risk of venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2006;4(12):2556-62. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02273.x.
- 105. Koster T., Blann A.D., Briet E. et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. Lancet. 1995;345(8943):152-5. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90166-3.
- 106. Lancellotti S., Basso M., Veca V. et al. Presence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis is strongly associated with low levels of ADAMTS-13: a

- pilot study. Intern Emerg Med. 2016;11(7):959-67. https://doi.org/10.1007/s11739-016-1467-x.
- 107. Mazetto B.M., Orsi F.L., Barnabe A. et al. Increased ADAMTS13 activity in patients with venous thromboembolism. Thromb Res. 2012;130(6):889-93. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.09.009.
- 108. Franchini M., Montagnana M., Targher G., Lippi G. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases. Semin Thromb Hemost. 2007;33(8):787-77. https://doi.org/10.1055/s-2007-1000365.
- 109. Lotta L.A., Tuana G., Yu J. et al. Next generation sequencing study finds an excess of rare, coding single nucleotide variants of ADAMTS13 in patients with deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2013;11(7):1228-39. https://doi.org/10.1111/jth.12291.
- 110. Bittar L.F., de Paula E.V., Mello T.B. et al. Polymorphisms and mutations in vWF and ADAMTS13 genes and their correlation with plasma levels of FVIII and vWF in patients with deep venous thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2011;17(5):514-8. https://doi.org/10.1177/1076029610375815.
- 111. Dean S.A., Mathis B., Litzky L.A., Hood I.C. Sudden death by occult metastatic carcinoma. J Forensic Sci. 2015;60(6):1637-9. https://doi.org/10.1111/1556-4029.12837.
- 112. Abe H., Hino R., Fukayama M. Platelet-derived growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C contribute to the development of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in gastric cancer. Virchows Arch. 2013;462(5):523-31. https://doi.org/10.1007/s00428-013-1403-7.
- 113. Hotta M., Ishida M., Kojima F. et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by lung adenocarcinoma: case report with review of theliterature. Oncol Lett. 2011;2(3):435-7. https://doi. org/10.3892/ol.2011.270.
- 114. Zwicker J.I., Liebman H.A., Neuberg D. et al. Tumor-derived tissue factorbearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. Clin Cancer Res. 2009;15(22):6830-40. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0371.
- 115. Grange S., Coppo P.; Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). Thrombotic microangiopathies and antineoplastic agents. Nephrol Ther. 2017;13(Suppl 1):S109-13. https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.01.016.
- 116. Izzedine H., Escudier B., Lhomme C. et al. Kidney disease associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center. Medicine (Baltimore). 2014;93(24):333-9. https://doi.org/10.1097/MD.000000000000207.
- 117. Griffin P.T., Jaglal M. Metastatic prostate cancer mimicking thrombotic thrombocytopenic pupura. Blood. 2015;125(8):1349. https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-608828.
- 118. Al-Nouri Z.L., Reese J.A., Terrell D.R. et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. Blood. 2015;125(4):616-8. https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-611335.

Сведения об авторах:

Григорьева Кристина Николаевна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии 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: grigkristik96@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7756-8935.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии 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/0000-0001-8404-1042. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии 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/0000-0002-0725-9686. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Третьякова Мария Владимировна - к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения гинекологии 000 «Лечебный Центр», Москва, Россия.

Пономарев Дмитрий Анатольевич — зав. филиалом № 1 «Родильный дом № 4» ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8643-6520.

Цветнова Ксения Юрьевна — зав. отделением анестезиологии-реанимации № 2, филиал № 1 «Родильный дом № 4» ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5536-4325.

Дороничева Дарья Александровна - студент 6-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: https:// orcid.org/0000-0001-8138-4488.

Мамаева Амина Рашидовна – студент 3-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8351-0764.

Мехедова Ксения Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии 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/0000-0003-3952-0129.

Риццо Джузеппе — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии 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, директор департамента перинатологии, Римский университет Тор Вергата, Рим, Италия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5525-4353. Scopus Author ID: 7102724281. Researcher ID: G-8234-2018.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии 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, университет Монпелье, Париж, Франция. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9899-9910. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Злалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии 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 Департамента гематологии Центра тромбозов, Университетский Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9576-1368. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Макацария Александр Давидович — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии 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/0000-0001-7415-4633. Scopus Author ID: 6602363216. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Kristina N. Grigoreva – MD, Medical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: grigkristik96@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7756-8935.

Viktoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, 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.

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

Maria V. Tretyakova - MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Gynecology, «Medical Center» LLC, Moscow, Russia.

Dmitry A. Ponomarev – Head of Maternity Hospital № 4, Branch of Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8643-6520.

Ksenia Yu. Tsvetnova – Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation № 2, Hospital № 4, Branch of Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5536-4325.

Dariya A. Doronicheva – 6th year student, Faculty of Pediatrics, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8138-4488.

Amina R. Mamaeva — 3th year student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8351-0764.

Ksenia V. Mekhedova – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3952-0129.

Giuseppe Rizzo – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Director, Division of Maternal and Fetal Medicine, Ospedale Cristo Re, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5525-4353. Scopus Author ID: 7102724281. Researcher ID: G-8234-2018.

нная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих ц

почта: info@irbis-1.ru

ЭД.

649-54-95;

(495)

формацию о репринтах можно получить в редакции.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; University of Montpellier, Paris, France. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9899-9910. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, 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.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7415-4633. Scopus Author ID: 6602363216. Researcher ID: M-5660-2016.