

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 1

[www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).



# Функционирование оси ADAMTS-13/vWF и её клиническое значение

К.Н. Григорьева<sup>1</sup>, Н.Р. Гашимова<sup>1</sup>, В.О. Бицадзе<sup>1</sup>, Л.Л. Панкратьева<sup>1,2,3</sup>,  
Д.Х. Хизроева<sup>1</sup>, М.В. Третьякова<sup>1</sup>, Ж.-К. Гри<sup>1,4</sup>, А.Е. Маликова<sup>1</sup>, Д.В. Блинов<sup>1,5,6</sup>,  
В.И. Цибизова<sup>7</sup>, Н.Д. Дегтярева<sup>1</sup>, С.В. Мартиросян<sup>3</sup>, А.Д. Макацария<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ 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;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии  
имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;  
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44;

<sup>4</sup>Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

<sup>5</sup>Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

<sup>6</sup>АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа»;  
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

**Для контактов:** Кристина Николаевна Григорьева, e-mail: [grigkristik96@gmail.com](mailto:grigkristik96@gmail.com)

## Резюме

Успехи в биологии позволили существенно углубить наши знания о функционировании системы гемостаза как в условиях физиологии, так и патологии. Металлопротеиназа ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) и фактор фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) являются компонентами системы гемостаза, взаимодействие которых в условиях физиологии занимает важнейшее место в поддержании гомеостаза. Основной функцией металлопротеиназы ADAMTS-13 является высвобождение фрагментов vWF в плазму, а также регулирование его активности путем расщепления сверхкрупных мультимеров vWF (англ. ultra-large vWF, UL-vWF) на более мелкие и менее активные формы. Исследование этих факторов имеет большое клиническое значение, поскольку снижение активности ADAMTS-13 и повышение уровня vWF могут быть предикторами микроциркуляторных нарушений, играющими важнейшую роль в развитии полиорганной недостаточности. Однако работ, посвященных физиологии функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать–плод, очень мало, и все они противоречивы, поэтому необходимы дальнейшие исследования этого вопроса.

**Ключевые слова:** металлопротеиназа ADAMTS-13, фактор фон Виллебранда, vWF, ось ADAMTS-13/vWF, преэклампсия, ПЭ, беременность

**Для цитирования:** Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О., Панкратьева Л.Л., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Гри Ж.-К., Маликова А.Е., Блинов Д.В., Цибизова В.И., Дегтярева Н.Д., Мартиросян С.В., Макацария А.Д. Функционирование оси ADAMTS-13/vWF и её клиническое значение. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):127–137. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388>.

# Functioning of the ADAMTS-13/vWF axis and its clinical significance

Kristina N. Grigoreva<sup>1</sup>, Nilufar R. Gashimova<sup>1</sup>, Viktoria O. Bitsadze<sup>1</sup>, Liudmila L. Pankratyeva<sup>1,2,3</sup>, Jamilya Kh. Khizroeva<sup>1</sup>, Maria V. Tretyakova<sup>1</sup>, Jean-Christophe Gris<sup>1,4</sup>, Anastasia E. Malikova<sup>1</sup>, Dmitry V. Blinov<sup>1,5,6</sup>, Valentina I. Tsibizova<sup>7</sup>, Natalia D. Degtyareva<sup>1</sup>, Sergey V. Martirosyan<sup>3</sup>, Alexander D. Makatsariya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Health Ministry of Russian Federation; 1 Samora Machel Str., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

<sup>4</sup>University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

<sup>5</sup>Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

<sup>6</sup>Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

<sup>7</sup>Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia

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

## Abstract

Advances in biology have allowed us to substantially deepen our knowledge about hemostasis functioning both in health and disease. ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) and von Willebrand factor (vWF) are components of the hemostasis system, which physiological interaction holds an important place in maintaining homeostasis. ADAMTS-13 is a metalloproteinase mainly acting to release vWF fragments into the blood plasma, as well as regulating its activity by cleaving ultra-large vWF multimers (UL-vWF) into smaller and less active forms. The study of such factors is of great clinical importance, since a decrease in ADAMTS-13 activity and an increase in vWF level can be predictors of microcirculatory disorders that play an important role in developing multiple organ failure. However, very few and fully contradictory studies devoted to the physiological aspects of the ADAMTS-13/vWF axis functioning in the mother–fetus system are available, therefore requiring to be further investigated.

**Keywords:** metalloproteinase ADAMTS-13, von Willebrand factor, vWF, ADAMTS-13/vWF axis, preeclampsia, PE, pregnancy

**For citation:** Grigoreva K.N., Gashimova N.R., Bitsadze V.O., Pankratyeva L.L., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Gris J.-C., Malikova A.E., Blinov D.V., Tsibizova V.I., Degtyareva N.D., Martirosyan S.V., Makatsariya A.D. Functioning of the ADAMTS13/vWF axis and its clinical significance. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcja = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(1):127–137. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388>.

## Основные моменты

### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Фактор фон Виллебранда (vWF) – гликопротеин плазмы, который производится клетками эндотелия в виде сверх-крупных мультимеров (UL-vWF) и продуцируется специализированными органеллами – тельцами Вейбеля-Паладе.
- ▶ ADAMTS-13 – металлопротеиназа, основной функцией которой является расщепление UL-vWF на более мелкие и менее активные формы.

### Что нового дает статья?

- ▶ Научный обзор систематизирует данные мировой литературы об изменениях в содержании ADAMTS-13 и vWF у женщины и плода при физиологической беременности, при преэклампсии и при COVID-19.

### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Дальнейшее изучение оси ADAMTS-13/vWF и ее влияния на систему мать–плод может открыть перспективы к разработке методов лечения, которые позволят значительно улучшить исходы как для самой беременной, так и для плода.

## Highlights

### What is already known about this subject?

- ▶ Von Willebrand factor (vWF) is a plasma glycoprotein produced by endothelial cells as ultra-large multimers (UL-vWF) inside specialized organelles called Weibel-Palade bodies.
- ▶ ADAMTS-13 is a metalloproteinase whose main function is cleaving UL-vWF multimers into smaller and less active forms.

### What are the new findings?

- ▶ This review systematizes the data of the world literature on changes in the levels of maternal and fetal ADAMTS-13 and vWF during physiological pregnancy, preeclampsia and COVID-19.

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

- ▶ Further study of the ADAMTS-13/vWF axis and its effect on the mother–fetus system can open up an avenue for developing therapeutic approaches that will significantly improve outcomes for both the pregnant woman and the fetus.

## Введение / Introduction

Почти 100 лет назад, в 1924 г. Eli Moschcowitz (рис. 1) на заседании Нью-Йоркского патологического общества впервые описал клиническую картину, на тот момент неизвестного никому заболевания – тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Он рассказал трагическую историю болезни ранее здоровой шестнадцатилетней девушки, которая провела день до госпитализации на Рокавей – полуострове Куинс, Нью-Йорк, на берегу Атлантического океана. Спустя время девушка пожаловалась на плохое самочувствие и была доставлена в больницу «Beth Israel» с жалобами на повышение температуры тела до 40 °С и слабость. При обследовании у нее была выявлена тяжелая анемия и тромбоцитопения, анализ мочи также показал поражение почек. Через несколько дней пациентка пожаловалась на слабость в левых конечностях, затем она впала в кому и спустя время умерла. На вскрытии Eli Moschcowitz выявил широко диссеминированные тромбы в терминальных артериях и капиллярах различных органов, но основная этиология этого загадочного заболевания осталась неизвестна. Он предполагал, что причиной этого расстройства является мощнейший «яд» или токсин, который обладает гемолитическими и агглютинативными свойствами [1, 2].

Так как Eli Moschcowitz первым описал клиническую картину этой «неизвестной» болезни, она была названа «болезнь Мошковица». Однако в 1947 г. K. Singer с соавт. переименовали ее в ТТП [3]. Два десятилетия спустя E. Amorosi и J. Ullmann описали классическую пентаду симптомов, характеризующих ТТП: лихорадка, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, неврологические симптомы и синдром почечной недостаточности [4]. Однако до сих пор оставалось за-

гадкой, что же вызывает это тяжелое заболевание. J.L. Moake с соавт. первыми «нашли ключ» к пониманию патогенеза ТТП только в 1982 г. Ученые впервые идентифицировали сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) у пациентов с хронической рецидивирующей ТТП. Они пришли к выводу, что эти 4 пациента просто не имели в плазме vWF-полимеразы, что и привело к накоплению сверхкрупных мультимеров vWF (англ. ultra-large vWF, UL-vWF) [5]. Несколько лет спустя из плазмы человека была выделена новая металлопротеиназа, основной функцией которой являлось расщепление UL-vWF; в 2001 г. она получила название ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) [6–8].

## Физиологические аспекты взаимодействия металлопротеиназы ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда / Physiological aspects of the interaction between ADAMTS-13 metalloproteinase and von Willebrand factor

ADAMTS-13 – это металлопротеиназа, которая относится к группе пептидных белков ADAM (англ. a disintegrin and metalloproteinase). Дезинтегрин-подобная металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1 (ADAMTS-13) является первичным молекулярным регулятором тромбоцитосвязывающей активности фактора фон Виллебранда. Это цинк-содержащая металлопротеиназа, которая, как было выяснено в 1996 г., регулирует распределение UL-vWF путем расщепления Tyr1605–Met1606 в домене A2 фактора фон Виллебранда. Этот сайт расщепления окружен двумя N-связанными гликановыми сайтами (N1515 и N1574 в A2). Было показано, что концевые остатки сиаловой кислоты на этих цепях N-гликанов регулируют восприимчивость vWF к протеолизу ADAMTS-13 [9] (рис. 2).

Ген ADAMTS-13 располагается на хромосоме 9q34 в локусе 37kb и состоит из 29 экзонов и 1427 аминокислот. ADAMTS-13 сходна с другими членами семейства металлопротеиназ ADAM, которые характеризуются модульной доменной структурой, состоящей из N-концевого каталитического домена, домена металлопротеиназы, дезинтегринподобного домена, повтора тромбоспондина типа 1 (англ. thrombospondin type 1, TSP-1), который обогащен цистеином, и спейсерного домена. ADAMTS-13 содержит также дополнительно 7 TSP-1-повторов и 2 уникальных CUB домена (для дополнения C1r/C1s, Uegf, Bmp1) на своем C-конце и является наиболее дивергентным членом семейства (рис. 3). Спейсерный домен ADAMTS-13 состоит из желеобразной складки из 10 β-листов, которая связывается с C-концом развернутого домена A2 фактора фон Виллебранда. В случае удаления спейсер-

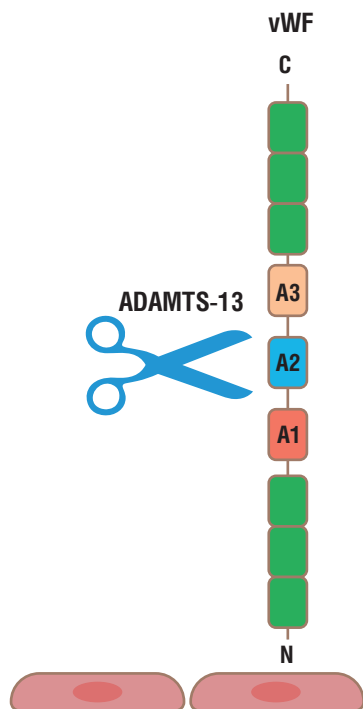


Рисунок 1. Американский врач Эли Мошковиц.

Figure 1. American physician Eli Moschcowitz.

**Рисунок 2.** Нарезка фактора фон Виллебранда (vWF) металлопротеиназой ADAMTS-13 в домене A2 (адаптировано из [10]).

**Figure 2.** ADAMTS-13 metalloproteinase cleaves von Willebrand factor (vWF) in A2 domain (adapted from [10]).



ного домена происходит снижение каталитической эффективности расщепления vWF в 25 раз [11, 12]. Металлопротеиназа способна отделять фрагменты и от плазменной и от трансмембранной части vWF, что приводит к высвобождению vWF в плазму и регулированию его избыточной активности с помощью ADAMTS-13.

ADAMTS-13 продуцируется в звездчатых клетках печени [14], в эндотелиальных клетках [15], пододцитах [16], астроцитах и клетках микроглии [17], но большую часть металлопротеиназы в кровоток экспрессируют звездчатые клетки. При этом уровень матричной рибонуклеиновой кислоты ADAMTS-13 в звездчатых клетках печени, подвергшихся воздействию интерферона- $\gamma$  (англ. interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), интерлейкина-4 (англ. interleukin-4, IL-4) или фактора некроза опухоли- $\alpha$  (англ. tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), может снижаться приблизительно на 50 %; соответственно у пациентов с хроническими или острыми воспалительными заболеваниями происходят существенные изменения в экспрессии ADAMTS-13 [18–21]. Это было описано в нескольких исследованиях, которые показали, что экспрессия ADAMTS-13 может подавляться в некоторых клетках воспалительными цитокинами, такими как IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-4 и TNF- $\alpha$  [22, 23].

Антитромботическая активность ADAMTS-13 частично контролируется зависящей от гемодинамического сдвига доступностью субстрата vWF. В физиологических условиях циркулирующие мультимеры vWF существуют преимущественно в глобулярной форме. В условиях напряжения сдвига в диапазоне примерно 35–70 дин/см<sup>2</sup> силы притяжения между мономерами преодолеваются сопротивлением, и vWF временно распутывается и повторно сжимается, что может способствовать его расщеплению металлопротеиназой ADAMTS-13. Однако расщепление vWF с помощью ADAMTS-13 с большей вероятностью происходит на стенке сосуда, где vWF связан, и напряжения сдвига самые высокие. Таким образом, ADAMTS-13 расщепляет vWF во время секреции из эндотелиальных клеток [24].

Фактор фон Виллебранда – мультимерный протеин, который синтезируется только в мегакариоцитах и в клетках эндотелия сосудов, он содержит 52 экзона и лоцируется на коротком плече 12-й хромосомы. Главной задачей vWF является остановка кровотечения; он стимулирует адгезию тромбоцитов к поврежденным стенкам сосудов и благодаря этому является одним из важнейших компонентов системы гемостаза. Благодаря стабилизации фактора XIII реализуется его прокоагулянтное действие. Процесс первичного расщепления vWF металлопротеиназой ADAMTS-13 запускается при повреждении сосудов, когда UL-vWF высвобождаются из телец Вейбеля-Паладе, которые представляют собой небольшие внутриклеточные органеллы эндотелиальных сосудистых клеток и используются для хранения не только UL-vWF, но и различных белков, участвующих в гемостазе, воспалении и ангиогенезе, включая фактор VIII, vWF-пропептид, P-селектин, ангиопоэтин-2 (англ. angiopoietin-2, Ang-2), IL-8, тканевой активатор плазминогена (англ. tissue plasminogen activator, tPA). ADAMTS-13 воздействует и на трансмембранные и на плазменные фрагменты vWF. Основной функцией металлопротеиназы является высвобождение и регулирование активности vWF путем расщепления на более мелкие и менее активные формы. При снижении активности металлопротеиназы в плазме происходит существенное повышение концентрации высокомультимерных форм vWF, вследствие этого происходит образование высокотромбогенных UL-vWF в сосудистом русле [25]. UL-vWF имеют крайне высокий тромбогенный потенциал благодаря тому, что они способны вызывать спонтанную агрегацию



**Рисунок 3.** Строение металлопротеиназы ADAMTS-13 (адаптировано из [13]).

**Figure 3.** Structure of ADAMTS-13 metalloproteinase (adapted from [13]).

тромбоцитов, вследствие этого образуются микро-тромбы в циркуляторном русле [26] (рис. 4).

Металлопротеиназа ADAMTS-13 играет важную роль в возникновении тромботических осложнений и может привести к возникновению такого опасного состояния, как тромботическая микроангиопатия (ТМА). Чаще всего дефицит ADAMTS-13 обусловлен аутоиммунными нарушениями [28]. Также дефицит активности металлопротеиназы может быть связан с циркуляцией антител к ADAMTS-13, либо с мутацией в активном центре. Беременность (включая послеродовой период) является признанным фактором риска развития острых (первичных или рецидивирующих) эпизодов ТТП [29]. В целом, почти половина всех острых эпизодов ТТП приходится на женщин детородного возраста, при этом ТТП, спровоцированная беременностью, возникает в 12–25 % всех случаев ТТП у взрослых [30].

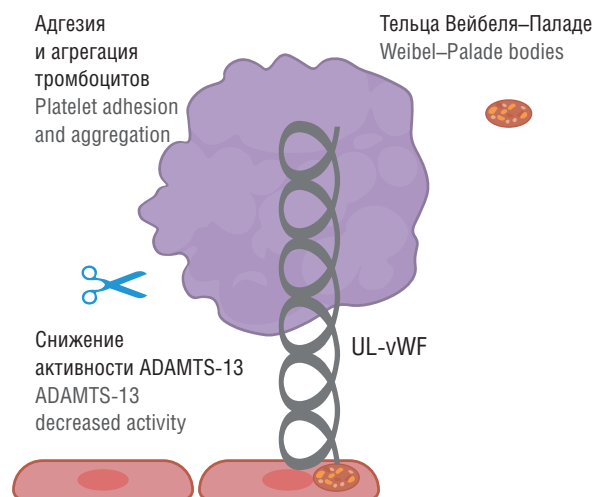
Нарушение регуляции оси ADAMTS-13/vWF может привести к аномальному гемостазу. Именно определение взаимоотношения ADAMTS-13/vWF служит основным маркером фактора риска развития тромбозов.

### Роль ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда в развитии тромботической тромбоцитопенической пурпуры у беременных / The role of ADAMTS-13 and von Willebrand factor in the developing thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnant women

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – редкая и очень агрессивная патология, которая ставит под угрозу жизнь пациентки и характеризуется тромбоцитопенией и гемолитической анемией с клиническими последствиями тромбоза. ТТП развивается при дефиците ADAMTS-13. Патфизиологический механизм состоит либо из дефицита протеиназы вследствие мутации гена ADAMTS-13 (синдром Апшоу–Шульмана), либо из развития специфических ингибирующих аутоантител [31–35].

Связь между ТТП и беременностью больше не вызывает сомнений ввиду гемостатических и иммунологических изменений, которые характеризуют беременность и весь послеродовой период. Как известно, физиологическая беременность сопровождается изменениями во всех аспектах гемостаза, приводящими к состоянию гиперкоагуляции, которое становится наиболее отчетливо выражено в конце III триместра и послеродовом периоде [36]. Это было задумано природой для уменьшения осложнений кровотечения во время родов с последующей постепенной нормализацией в течение первых 4–6 нед после родов.

Что касается основных действующих участников патогенеза ТТП, то, например, уровень vWF по-



**Рисунок 4.** Дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 приводит к образованию сверхкрупных мультимеров (UL-vWF) фактора фон Виллебранда (адаптировано из [27]).

**Figure 4.** ADAMTS-13 metalloproteinase deficiency leads to the formation of ultra-large von Willebrand factor (UL-vWF) multimers (adapted from [27]).

степенно повышается на протяжении всей беременности, достигая максимального увеличения в последнем триместре, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях [37, 38]. Более того, по результатам исследования Y. Yoshida с соавт. содержание vWF начинало увеличиваться после I семестра, почти удваивалось в начале последнего гестационного семестра и внезапно снижалось сразу после родов в обследованной группе здоровых беременных [39]. А вот снижается ли активность ADAMTS-13 при физиологической беременности с увеличением срока гестации, до сих пор до конца не известно. Одни исследования показывают, что значения ADAMTS-13 при физиологической беременности остаются в референсных пределах, и нет существенной разницы между беременными и небеременными [40]. Другие же исследования, наоборот, демонстрируют постепенное снижение активности ADAMTS-13, начиная со II триместра (более 13 нед беременности) и до конца раннего постнатального периода (через 1–3 дня после родов), а затем возвращение значений к нормальным к позднему послеродовому периоду (приблизительно через 21 день после родов) [41, 42]. Прогрессирующее снижение концентрации ADAMTS-13 во время беременности было связано с ее потреблением более высоким содержанием vWF. Кроме того, эстрогенный профиль также может играть определенную роль, о чем свидетельствует обнаружение более низких уровней ADAMTS-13 у пациенток в первую беременность, содержание эстрадиола у которых значительно выше, чем при последующих беременностях. Эти физиологические гестационные изменения в балансе ADAMTS-13/vWF ясно объясняют, почему каждая беременность может представлять огромный

риск, особенно для женщин с врожденным дефицитом ADAMTS-13.

Врачи-акушеры должны знать о ТТП и своевременно оказывать помощь этой группе пациентов. Мы всегда должны помнить о долгосрочных осложнениях ТТП с точки зрения инсульта, гипертонии, ишемической болезни сердца, когнитивных нарушений, снижения качества жизни и высокого уровня смертности. Мы полагаем, что важным прогностическим маркером может служить определение уровня ADAMTS-13 у беременных и женщин на этапе планирования беременности. Однако ввиду противоречивых данных об изменении уровня активности ADAMTS-13 необходимы дальнейшие исследования этого вопроса.

### **Особенности функционирования ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда у беременных с преэклампсией / Features of ADAMTS-13 and von Willebrand factor functioning in pregnant women with preeclampsia**

Преэклампсия (ПЭ) является одной из главных причин летальных исходов для матери и для плода во время беременности [43]. Это состояние обычно затрагивает ранее здоровых нормотензивных женщин, без известных факторов риска, после 20 нед беременности, как правило, в III триместре [44, 45]. По данным Международного общества по изучению гипертонии во время беременности (англ. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP), ПЭ проявляется гипертонией и протеинурией и может прогрессировать до возникновения тяжелых осложнений. На развитие ПЭ влияют материнская и плацентарная дисфункции. Эти нарушения связаны с различными факторами, включая эндотелиальную дисфункцию, недостаточную инвазию трофобластов, окислительный стресс и плохую экстракцию плацентарного кислорода. Однако неясно, является ли развитие сосудистых нарушений при ПЭ результатом основной сосудистой патологии или исключительно результатом повышенных стрессовых сигналов трофобласта матери [46].

Многие исследования показали взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с развитием ПЭ. При дисфункции эндотелия физиологически происходит вазоспазм, который повышает проницаемость сосудистой стенки и приводит к активации свертывающей системы крови. Эти процессы лежат в основе клинической картины ПЭ [47, 48].

По литературным данным, уровень vWF значительно выше у беременных с ПЭ по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью или небеременными [49, 50]. Однако в своем исследовании 140 беременных с ПЭ А. Stepanian с соавт. не обнаружили каких-либо статистически значимых различий

между физиологической беременностью и беременностью, осложненной ПЭ [51]. Также крайне противоречивы данные об активности ADAMTS-13 при ПЭ [51–53]. ADAMTS-13 разрушает vWF; однако недостаток металлопротеиназы у женщин с ПЭ может привести к неоправданным последствиям. Некоторые авторы высказывают мнение, что снижение уровня этой металлопротеиназы может играть ключевое значение в возникновении ПЭ. Однако в связи с противоречивыми данными литературы, по нашему мнению, на сегодняшний момент нельзя сделать такое заключение, поэтому необходимо дальнейшее исследование этого вопроса.

Важно помнить, что сама по себе беременность является риском развития венозной тромбоэмболии, а в случае возникновения ПЭ риски увеличиваются в 3–4 раза. Именно поэтому всем беременным необходимо оценивать риски развития венозной тромбоэмболии и вовремя профилактировать их.

### **ADAMTS-13 и фактор фон Виллебранда у плодов и новорожденных / Fetal and neonatal ADAMTS-13 and von Willebrand factor**

Существуют значительные отличия в свертывающей системе крови новорожденных по сравнению с более старшими детьми и взрослыми. Имеются данные, которые показывают, что концентрация vWF у младенцев приближается к уровню взрослых только к 6 мес [54, 55]. Различия в содержании прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов и формирующееся равновесие при вторичном гемостазе во время перехода от фетальной/неонатальной жизни к младенческой, детской и взрослой жизни известны как «гемостаз развития». Неспровоцированные или спонтанные тромботические явления, такие как инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен у здоровых новорожденных встречаются очень редко. Однако нарушение оси ADAMTS-13/vWF при воздействии дополнительных факторов, таких как введение на длительное время внутривенных устройств, гипоксия и сепсис могут увеличивать шансы развития тромбозов [56]. Так, недавнее исследование активности vWF перед кардиохирургическим вмешательством у новорожденных и младенцев продемонстрировало связь vWF (уровень vWF был выше, чем у взрослых) с тромбозом [57].

На сегодняшний день нет общего консенсуса о значениях vWF и ADAMTS-13 у здоровых доношенных детей. Тем не менее большее количество исследований свидетельствуют о повышении активности vWF в период новорожденности [56, 58, 59]. Неясно до конца, почему же у новорожденных определяются более высокие уровни vWF; предположительно, это физиологическая реакция, которая возникает как реакция на стресс во время родовой деятельности. Данные

о металлопротеиназе ADAMTS-13 у новорожденных также противоречивы, причем в некоторых исследованиях сообщалось о значениях в контрольной группе ниже, чем у взрослых [60, 61], а в других – о значениях, аналогичных значениям взрослых [62, 63].

Представленные данные подчеркивают проблемы в понимании «нормальных» значений ADAMTS-13 и vWF у новорожденных и поэтому требуют дальнейшего изучения.

## Значение оси ADAMTS-13/vWF при COVID-19 / Importance of ADAMTS-13/vWF axis in COVID-19

Основными осложнениями COVID-19 являются тромботические и микрососудистые осложнения. Наиболее подходящим описанием коагулопатии при COVID-19 является легкая форма диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), вызванного сепсисом, и локализованная легочная ТМА.

Эндотелиальная дисфункция была первичным открытием при вскрытии умерших от COVID-19 и может значительно способствовать прокоагулянтному состоянию, наблюдаемому у этих пациентов. Отек, нарушение соединений и потеря контакта с базиллярной мембраной наблюдались в эндотелиальных клетках. Исследование пациентов с COVID-19 также подтверждает, что повреждение эндотелиальных клеток играет важную роль в наблюдаемой коагулопатии: маркеры повреждения эндотелиальных клеток – антиген vWF, растворимый Р-селектин и ингибитор активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) были значительно повышены у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии [64–67]. Эндотелиальная дисфункция является известным фактором тромбоза. Так, при тяжелой форме COVID-19 частота венозных тромбозмболических осложнений составляет в среднем 45,6 %, в то время как при нетяжелых формах – около 23,0 % [68, 69]. Многие исследователи установили, что при коронавирусной инфекции у «тяжелых» пациентов

происходит значительное увеличение концентрации vWF и снижение содержания металлопротеиназы ADAMTS-13 [70–76]. Однако A. Doevelaar с соавт. в своем исследовании показали увеличение агрегации vWF в 5 раз, а также значительное снижение соотношения ADAMTS-13/vWF, при этом какого-либо значительного снижения уровней ADAMTS-13 по сравнению со здоровыми контрольными группами не было определено [77]. В другом исследовании наблюдалось аналогичное увеличение активности vWF без изменения уровня ADAMTS-13 [78]. Все эти данные свидетельствуют о необходимости оценки именно оси ADAMTS-13/vWF, поскольку снижение соотношения ADAMTS-13/vWF является независимым предиктором тяжести COVID-19 [79, 80].

Как говорилось ранее, большая часть исследователей полагают, что с увеличением срока гестации уровень ADAMTS-13 неуклонно снижается, а вот уровень vWF повышается; соответственно COVID-19 во время беременности, а особенно в III триместре несет определенные угрозы как для матери, так и для плода. В своем недавнем исследовании E. Grandone с соавт. показали, что отношение ADAMTS-13/vWF значительно и независимо связано с преждевременными родами, поскольку риск удваивается для каждого увеличения на одну единицу соотношения [81].

## Заключение / Conclusion

В акушерско-гинекологической практике крайне необходимо формирование патофизиологически обоснованных подходов к лечению и диагностике, зависящих от уровня vWF и активности ADAMTS-13, поскольку на кону стоят 2 человеческие жизни – матери и ребенка. Каждый врач-акушер обязан знать о таких редких и смертельно опасных состояниях, как ТМА и ТТП, и вовремя оказать помощь пациентке.

Однако ввиду противоречивых данных научной литературы необходимо дальнейшее подробное изучение функционирования оси ADAMTS-13/vWF для большего понимания, прогнозирования и выбора стратегии для помощи нашим пациентам.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ                                               | ARTICLE INFORMATION                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Поступила: 25.01.2023. В доработанном виде: 08.02.2023.           | Received: 25.01.2023. Revision received: 08.02.2023.                    |
| Принята к печати: 20.02.2023. Опубликовано: 28.02.2023.           | Accepted: 20.02.2023. Published: 28.02.2023.                            |
| Вклад авторов                                                     | Author's contribution                                                   |
| Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи. | All authors contributed equally to the article.                         |
| Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.  | All authors have read and approved the final version of the manuscript. |
| Конфликт интересов                                                | Conflict of interests                                                   |
| Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.                | The authors declare no conflict to interests.                           |
| Финансирование                                                    | Funding                                                                 |
| Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.               | The authors declare no 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.
- Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch Intern Med.* 1925;36(1):89–93.
- Singer K., Bornstein F.P., Wile S.A. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood.* 1947;2(6):542–54.
- Amorosi E., Ullmann 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>.
- 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;307(23):1432–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM198212023072306>.
- Furlan M., Robles R., Lämmle 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.
- 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.
- Gerritsen H.E., Robles R., Lämmle 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>.
- McGrath R.T., McKinnon T.A.J., Byrne B. et al. Expression of terminal alpha2-6-linked sialic acid on von Willebrand factor specifically enhances proteolysis by ADAMTS13. *Blood.* 2010;115(13):2666–73. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-241547>.
- Schaller M., Studt J.-D., Voorberg J., Hovenga J.A.K. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Development of an autoimmune response. *Hamostaseologie.* 2013;33(2):121–30. <https://doi.org/10.5482/HAMO-12-12-0023>.
- Jian C., Xiao J., Gong L. et al. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;119(16):3836–43. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-399501>.
- Gao W., Anderson P.J., Majerus E.M. et al. Exosite interactions contribute to tension-induced cleavage of von Willebrand factor by the antithrombotic ADAMTS13 metalloprotease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(50):19099–104. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607264104>.
- Voorberg J., Verbijs F.C., Fijnheer R. Disappearing acts of ADAMTS13. *EBioMedicine.* 2015;2(8):800–1. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.07.013>.
- Zhou W., Inada M., Lee T.-P. et al. ADAMTS13 is expressed in hepatic stellate cells. *Lab Invest.* 2005;85(6):780–8. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700275>.
- Turner N., Nolasco L., Tao Z. et al. Human endothelial cells synthesize and release ADAMTS-13. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1396–404. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01959.x>.
- Shen L., Lu G., Dong N. et al. Simvastatin increases ADAMTS13 expression in podocytes. *Thromb Res.* 2013;132(1):94–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.05.02>.
- Tauchi R., Imagama S., Ohgomi T. et al. ADAMTS-13 is produced by glial cells and upregulated after spinal cord injury. *Neurosci Lett.* 2012;517(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.002>.
- Zeng M., Chen Q., Liang W. et al. Predictive value of ADAMTS-13 on concealed chronic renal failure in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3495–501. <https://doi.org/10.2147/COPD.S151983>.
- Singh K., Kwong A.C., Madarati H. et al. Characterization of ADAMTS13 and von Willebrand factor levels in septic and non-septic ICU patients. *PLoS One.* 2021;16(2):e0247017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247017>.
- Moller C., Schutte A.E., Smith W., Botha-Le Roux S. Von Willebrand factor, its cleaving protease (ADAMTS13), and inflammation in young adults: the African-PREDICT study. *Cytokine.* 2020;136:155265. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2020.155265>.
- Langholm L.L., Rønnow S.R., Sand J.M.B. et al. Increased von Willebrand factor processing in COPD, reflecting lung epithelium damage, is associated with emphysema, exacerbations and elevated mortality risk. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:543–52. <https://doi.org/10.2147/COPD.S235673>.
- Frentzou G., Bradford C., Harkness K.A. et al. IL-1beta down-regulates ADAMTS-13 mRNA expression in cells of the central nervous system. *J Mol Neurosci.* 2012;46(2):343–51. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9591-6>.
- Shen L., Lu G., Dong N. et al. Simvastatin increases ADAMTS13 expression in podocytes. *Thromb Res.* 2013;132(1):94–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.05.024>.
- Springer T.A. Biology and physics of von Willebrand factor concatamers. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1(0 1):130–43. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04320.x>.
- 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>.
- Chang J.C. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. *Thromb J.* 2018;16:20. <https://doi.org/10.1186/s12959-018-0174-4>.
- 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>.
- Eischer L., Kammer M., Traby L. et al. Risk of cancer after anticoagulation in patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1368–74. <https://doi.org/10.1111/jth.13702>.
- George J.N. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(5):339–44. <https://doi.org/10.1097/00062752-200309000-00003>.
- Tsai H.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(4):609–32. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.06.003>.
- Sakai K., Fujimura Y., Nagata Y. et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2929–41. <https://doi.org/10.1111/jth.15064>.
- Nonaka T., Yamaguchi M., Nishijima K. et al. A successfully treated case of an acute presentation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) with decreased ADAMTS13 during late stage of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(5):1892–7. <https://doi.org/10.1111/jog.14737>.
- Roose E., Tersteeg C., Demeersseman R. et al. Anti-ADAMTS13 antibodies and a novel heterozygous p.R1177Q mutation in a case of pregnancy-onset immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *TH Open.* 2018;2(1):e8–e15. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615252>.
- Al-Husban N., Al-Kuran O. Post-partum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a patient with known idiopathic (immune) thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):147. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1692-1>.
- Ferrari B., Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood.* 2020;136(19):2125–32. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000962>.
- Sié P., Caron C., Azam J. et al. Reassessment of von Willebrand factor (VWF), VWF propeptide, factor VIII:C and plasminogen activator inhibitors 1 and 2 during normal pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;121(6):897–903. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04371.x>.
- Drury-Stewart D.N., Lannert K.W., Chung D. et al. Complex changes in von Willebrand factor-associated parameters are acquired during uncomplicated pregnancy. *PLoS One.* 2014;9(11):e112935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112935>.
- Chen Y., Huang P., Han C. et al. Association of placenta-derived extracellular vesicles with pre-eclampsia and associated hypercoagulability: A clinical observational study. *BJOG.* 2020;128(6):1037–46. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16552>.
- Yoshida Y., Matsumoto M., Yagi H. et al. Severe reduction of free-form ADAMTS13, unbound to von Willebrand factor, in plasma of patients with HELLP syndrome. *Blood Adv.* 2017;1(20):1628–31. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017006767>.

40. Molvarec A., Rigó J., Böze 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.
41. Ramadan M., Badr D., Hubeish M. et al. HELLP Syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura or both: appraising the complex association and proposing a stepwise practical plan for differential diagnosis. *J Hematol.* 2018;7(1):32–7. <https://doi.org/10.14740/jh347w>.
42. Sánchez-Luceros A., Farias C.E., Amaral M.M. et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004;92(6):1320–6. <https://doi.org/10.1160/TH03-11-0683>.
43. Ramlakhan K.P., Johnson M.R., Roos-Hesselink J.W. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):718–31. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0390-z>.
44. 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>.
45. Regal J.F., Gilbert J.S., Burwick R.M. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol.* 2015;67(1):56–70. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.030>.
46. Opichka M., Rappelt M., Gutterman D.D. et al. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells.* 2021;10(11):3055. <https://doi.org/10.3390/cells10113055>.
47. Sánchez-Aranguren L.C., Prada C.E., Riaño-Medina C.E., Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014;5:372. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00372>.
48. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Minerva Ginecol.* 2012;64(4):309–20.
49. Gadisseur A., Berneman Z., Schroyens W., Michiels J.J. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease type 1/2E (2A subtype IIE), type 1 Vicenza and mild type 1 caused by mutations in the D3, D4, B1-B3 and C1-C2 domains of the von Willebrand factor gene. Role of von Willebrand factor multimers and the von Willebrand factor propeptide/antigen ratio. *Acta Haematol.* 2009;121(2–3):128–38. <https://doi.org/10.1159/000214853>.
50. Hulstein J.J.J., Heimeel P.J.V.R., Franx A. et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb. Haemost.* 2006;4(12):2569–75. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02205.x>.
51. Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2011;31(7):1703–9. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.223610>.
52. Sabau L., Terriou L., Provot F. et al. Are there any additional mechanisms for haemolysis in HELLP syndrome? *Thromb Res.* 2016;142:40–3. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.03.014>.
53. Krogh A.-S., Hovinga J.A.K., Romundstad P.R. et al. ADAMTS13 gene variants and function in women with preeclampsia: a population-based nested case-control study from the HUNT Study. *Thromb Res.* 2015;136(2):282–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.022>.
54. 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>.
55. Lisman T., Platto M., Meijers J.C.M. et al. The hemostatic status of pediatric recipients of adult liver grafts suggests that plasma levels of hemostatic proteins are not regulated by the liver. *Blood.* 2011;117(6):2070–2. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-300913>.
56. Strauss T., Elisha N., Ravid B. et al. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full term neonates. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67:14–7. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.12.013>.
57. Hunt R., Hoffman C.M., Emani S. et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease. *J Thromb Haemost.* 2017;15(12):2306–16. <https://doi.org/10.1111/jth.13860>.
58. Kulkarni A.A., Osmond M., Bapir M. et al. The effect of labour on the coagulation system in the term neonate. *Haemophilia.* 2013;19(4):533–8. <https://doi.org/10.1111/hae.12115>.
59. 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>.
60. 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>.
61. Schmutz 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(2):228–33. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7933.2003.00575.x>.
62. 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](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(02)00396-1).
63. 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>.
64. Blasi A., von Meijenfeldt F.A., Adelmeijer J. et al. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2646–53. <https://doi.org/10.1111/jth.15043>.
65. von Meijenfeldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J. et al. Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(1):132–41. <https://doi.org/10.1002/rth2.12462>.
66. Sui J., Noubouossie D.F., Gandotra S., Cao L. Elevated plasma fibrinogen is associated with excessive inflammation and disease severity in COVID-19 patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:734005. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.734005>.
67. Lopez-Castaneda S., García-Larragoiti N., Cano-Mendez A. et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:107602962199909. <https://doi.org/10.1177/1076029621999099>.
68. Hanff T.C., Mohareb A.M., Giri J. et al. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578–89. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>.
69. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N. et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine.* 2020;29:100639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>.
70. 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/s11739-020-02394-0>.
71. Huisman A., Beun R., Sikma M. et al. Involvement of ADAMTS13 and von Willebrand factor in thromboembolic events in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(5):e211–e212. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13244>.
72. Favaloro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and decreased ADAMTS-13 in COVID-19: creating a milieu for (micro)thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):400–18. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>.
73. Xu X., Feng Y., Jia Y. et al. Prognostic value of von Willebrand factor and ADAMTS13 in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2022;218:83–98. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.08.017>.
74. Bitsadze V.O., Khizroeva J.K., Gris J. et al. Pathogenetic and prognostic significance of inflammation and altered ADAMTS-13/vWF axis in patients with severe COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(3):228–43. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.327>.
75. Seth R., McKinnon T.A.J., Zhang X.F. Contribution of the von Willebrand factor/ADAMTS13 imbalance to COVID-19 coagulopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022;322(1):H87–H93. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00204.2021>.
76. Latimer G., Corriveau C., DeBiasi R.L. et al. Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(7):552–4. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30163-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30163-2).
77. Doevelaar A., Bachmann M., Hölzer B. et al. COVID-19 is associated with relative ADAMTS13 deficiency and VWF multimer formation resembling TTP (Preprint). *medRxiv.* August 25, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.23.20177824>.

78. Sweeney J.M., Barouqa M., Krause G.J. et al. Low ADAMTS13 activity correlates with increased mortality in COVID-19 patients. *TH Open*. 2021;5(1):e89–e103. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723784>.
79. Joly B.S., Darmon M., Dekimpe C. et al. Imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis is rather a biomarker of strong inflammation and endothelial damage than a cause of thrombotic process in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2193–8. <https://doi.org/10.1111/jth.15445>.
80. Favaloro E., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and decreased ADAMTS-13 in COVID-19: creating a milieu for (micro)thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(4):400–18. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>.
81. Grandone E., Vimercati A., Sorrentino F. et al. Obstetric outcomes in pregnant COVID-19 women: the imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04405-8>.

#### Сведения об авторах:

**Григорьева Кристина Николаевна** – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ 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>.

**Гашимова Нилуфар Рамиль кызы** – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4477>.

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

**Панкратьева Людмила Леонидовна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; врач-неонатолог, врач-гематолог, доцент, профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; руководитель научно-клинического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>. Scopus Author ID: 7006391091. Author ID: 697284.

**Хизроева Джамиля Хизриевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (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, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

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

**Маликова Анастасия Евгеньевна** – студент 6-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-7450>.

**Блинов Дмитрий Владиславович** – к.м.н., ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; доцент кафедры спортивной, физической и реабилитационной медицины АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

**Цибизова Валентина Ивановна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, врач отделения функциональной ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

**Детгярева Наталья Дмитриевна** – студент 5-го курса Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8100-0189>.

**Мартirosyan Сергей Валериевич** – к.м.н., руководитель перинатального центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

**Макацария Александр Давидович** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ 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: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

#### About the authors:

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

**Nilufar R. Gashimova** – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4477>.

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

**Liudmila L. Pankratyeva** – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Neonatologist, Hematologist, Associate Professor, Professor, Department of Pediatrics and Health Organization, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; Head of the Clinical Research Center, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>. Scopus Author ID: 7006391091. Author ID: 697284.

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

**Maria V. Tretyakova** – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

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

**Anastasia E. Malikova** – 6<sup>th</sup> year Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-7450>.

**Dmitry V. Blinov** – MD, PhD, MBA, Assistant, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

**Valentina I. Tsibizova** – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

**Natalia D. Degtyareva** – 5<sup>th</sup> year Student, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8100-0189>.

**Sergey V. Martirosyan** – MD, PhD, Head of the Perinatal Center, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia.

**Alexander D. Makatsariya** – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.