

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 4

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Прогностическая роль оси vWF/ADAMTS-13 в стратификации риска тромбозов у онкогинекологических больных

А.В. Воробьев¹, В.О. Бицадзе¹, А.Г. Солопова¹, Д.Х. Хизроева¹,
Д.О. Уткин², Д.О. Остриков¹, Д.В. Блинов^{3,4,5}, Ж.-К. Гри^{1,6}, И. Элалами^{1,7,8},
Г. Геротзиафас^{1,7,8}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4;

³Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 101000 Москва, Лялин переулок, д. 11–13/1;

⁴АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

⁵ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства»;
Россия, Московская область, деревня Голубое, ул. Родниковая, стр. 6, к. 1;

⁶Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁷Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁸Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

Для контактов: Александр Викторович Воробьев, e-mail: alvorobev@gmail.com

Резюме

Цель: оценить прогностическую значимость соотношения vWF/ADAMTS-13 (англ. von Willebrand factor/a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13) как интегрального биомаркера для стратификации риска венозных тромбоэмболических осложнений и мониторинга эффективности профилактической антикоагулянтной терапии (АКТ) у онкогинекологических пациенток, получающих химиотерапию.

Материалы и методы. В проспективное когортное интервенционное сравнительное исследование включены 74 пациентки с раком яичников (РЯ) и аденокарциномой цервикального канала, проходящие химиотерапию, разделенные на группы в зависимости от наличия тромботических осложнений в анамнезе. Оценивались уровни vWF и металлопротеазы ADAMTS-13 и их соотношение, а также содержание D-димера. Лабораторные параметры анализировались до начала химиотерапии, после 1–2 курсов и на фоне профилактической АКТ. Использовались методы вариационной статистики, ROC-анализ и критерий Юдена для определения пороговых значений.

Результаты. У пациенток с тромботическим анамнезом до начала химиотерапии выявлены значительные нарушения показателей оси vWF/ADAMTS-13 по сравнению с контрольной группой: соотношение достигало 1,59–1,65 при уровне в контрольной группе 0,65 ($p < 0,05$). На фоне химиотерапии нарушения усугублялись (до 2,04 при РЯ), что сопровождалось ростом содержания D-димера. Назначение профилактической АКТ на основе низкомолекулярного гепарина приводило к нормализации значений оси vWF/ADAMTS-13 и снижению уровня D-димера, что отражало снижение протромботического потенциала. Частота тромботических осложнений на фоне антикоагулянтной профи-

лактики была в 2 раза ниже, чем без профилактики (13 % против 25 %). ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую значимость соотношения vWF/ADAMTS-13 (AUC = 0,87) с оптимальным пороговым значением $\geq 1,6$ для выделения группы высокого риска.

Заключение. Соотношение vWF/ADAMTS-13 является чувствительным интегральным маркером гиперкоагуляционного состояния, позволяющим объективно стратифицировать риск тромботических осложнений и мониторировать эффективность антикоагулянтной профилактики у онкогинекологических пациенток, получающих химиотерапию. Его включение в клинические алгоритмы может повысить точность отбора пациенток для антикоагулянтной профилактики и способствует индивидуализации лечения.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, vWF, ADAMTS-13, соотношение vWF/ADAMTS-13, венозные тромбоэмболические осложнения, онкогинекологические пациентки, химиотерапия, антикоагулянтная терапия, АКТ, эндотелиальная дисфункция, гемостаз, низкомолекулярные гепарины, прогностический маркер, тромбопрофилактика

Для цитирования: Воробьев А.В., Бицадзе В.О., Солопова А.Г., Хизроева Д.Х., Уткин Д.О., Остриков Д.О., Блинов Д.В., Гри Ж.-К., Элалами И., Геротзиафас Г., Макацария А.Д. Прогностическая роль оси vWF/ADAMTS-13 в стратификации риска тромбозов у онкогинекологических больных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(4):476–487. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.664>.

Prognostic role of the vWF/ADAMTS-13 axis in thrombosis risk stratification in gynecologic oncology patients

Alexander V. Vorobev¹, Victoria O. Bitsadze¹, Antonina G. Solopova¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹,
Dmitry O. Utkin², Daniil O. Ostrikov¹, Dmitry V. Blinov^{3,4,5}, Jean-Christophe Gris^{1,6}, Ismail Elalamy^{1,7,8},
Grigorios Gerotziafas^{1,7,8}, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia;

²Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomensky Proezd, Moscow 115446, Russia;

³Institute for Preventive and Social Medicine; 11–13/1 Lyalin Pereulok, Moscow 101000, Russia;

⁴Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

⁵Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Federal Medical-Biological Agency;
6 bldg. 1, Rodnikovaya Str., Village Goluboe, Moscow region 141551, Russia;

⁶University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁷Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

⁸Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France;

Corresponding author: Alexander V. Vorobev, e-mail: alvorobev@gmail.com

Abstract

Aim: to evaluate a prognostic significance for the vWF/ADAMTS-13 (von Willebrand factor/a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13) ratio as an integral biomarker for stratifying the risk of venous thromboembolic events and for monitoring the effectiveness of prophylactic anticoagulant therapy (ACT) in gynecologic oncology patients receiving chemotherapy.

Materials and Methods. This prospective cohort interventional comparative study included 74 patients with ovarian cancer (OC) or cervical canal adenocarcinoma who were undergoing chemotherapy. The patients were divided into groups depending on whether they had experienced thrombotic complications earlier. Levels of vWF, ADAMTS-13, and the vWF/ADAMTS-13 ratio, as well as D-dimer, were assessed. Laboratory parameters were analyzed before chemotherapy, after 1–2 courses, and during prophylactic ACT. Variation statistics, ROC analysis and the Youden criterion were used to determine the threshold values.

Results. Significant disturbances in vWF/ADAMTS-13 axis parameters were detected in patients with pre-chemotherapy thrombotic history, compared to control group: the ratio reached 1.59–1.65 ($p < 0.05$), compared to 0.65 in control group.

During chemotherapy, such alterations worsened (up to 2.04 in OC patients), accompanied by elevated D-dimer level. Administering prophylactic ACT based on low molecular weight heparin normalized the vWF/ADAMTS-13 axis parameters and decreased D-dimer level, reflecting a reduced prothrombotic potential. The incidence of thrombotic complications upon anticoagulant prophylaxis was twice as low as without it (13 % vs. 25 %). ROC analysis confirmed the high diagnostic significance for the vWF/ADAMTS-13 ratio (AUC = 0.87), with an optimal threshold value of ≥ 1.6 for identifying the high-risk group.

Conclusion. The vWF/ADAMTS-13 ratio is a sensitive, integral marker of hypercoagulability. It allows to justify stratification of thrombotic complication risk and monitor the effectiveness of anticoagulant prophylaxis in gynecologic oncology patients receiving chemotherapy. Including vWF/ADAMTS-13 ratio in clinical algorithms can improve the accuracy to select patients for anticoagulant prophylaxis and facilitate treatment personalization.

Keywords: von Willebrand factor, vWF, ADAMTS-13, vWF/ADAMTS-13 ratio, venous thromboembolic events, gynecologic oncology patients, chemotherapy, anticoagulant therapy, ACT, endothelial dysfunction, hemostasis, low molecular weight heparins, prognostic marker, thromboprophylaxis

For citation: Vorobev A.V., Bitsadze V.O., Solopova A.G., Khizroeva J.Kh., Utkin D.O., Ostrikov D.O., Blinov D.V., Gris J.-C., Elalami I., Gerotziafas G., Makatsariya A.D. Prognostic role of the vWF/ADAMTS-13 axis in thrombosis risk stratification in gynecologic oncology patients. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(4):476–487. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.664>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ У онкологических пациенток повышение уровня фактора фон Виллебранда (vWF) и снижение активности металлопротеазы ADAMTS-13 отражают эндотелиальную дисфункцию и усиление тромботического потенциала, что ассоциируется с повышенным риском венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО).
- ▶ Дефицит активности ADAMTS-13 приводит к накоплению ультра-длинных мультимеров vWF, усиливающих тромбообразование и предрасполагающих к микроангиопатии.
- ▶ Химиотерапия у онкогинекологических пациенток усугубляет дисбаланс vWF/ADAMTS-13, усиливая гиперкоагуляционное состояние и эндотелиальное повреждение.

Что нового дает статья?

- ▶ Показана высокая прогностическая значимость соотношения vWF/ADAMTS-13 у онкогинекологических пациенток для ранней стратификации риска ВТЭО на фоне химиотерапии.
- ▶ Определен оптимальный порог $\geq 1,6$ для соотношения vWF/ADAMTS-13 с наилучшим балансом чувствительности и специфичности при прогнозировании высокого риска ВТЭО.
- ▶ Доказана роль динамического мониторинга vWF/ADAMTS-13 для оценки эффективности антикоагулянтной профилактики и коррекции терапии.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Включение мониторинга соотношения vWF/ADAMTS-13 в алгоритмы стратификации риска ВТЭО у онкогинекологических пациенток позволит индивидуализировать назначение антикоагулянтной профилактики.
- ▶ Применение интегрального показателя vWF/ADAMTS-13 повысит точность прогнозирования ВТЭО по сравнению с традиционными клиническими шкалами риска.
- ▶ Использование соотношения vWF/ADAMTS-13 в динамике лечения позволит объективно оценивать эффективность проводимой антикоагулянтной профилактики и своевременно корректировать терапию.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ In cancer patients, elevated von Willebrand factor (vWF) level and reduced metalloprotease ADAMTS-13 activity are indicative of endothelial dysfunction as well as increased thrombotic potential, which is associated with elevated risk of venous thromboembolic events (VTE).
- ▶ A deficiency in ADAMTS-13 activity results in accumulation of ultra-long vWF multimers potentiating thrombogenesis and predisposing to microangiopathy.
- ▶ In gynecologic oncology patients, chemotherapy worsens the vWF/ADAMTS-13 imbalance, thereby enhancing hypercoagulable state and endothelial injury.

What are the new findings?

- ▶ High prognostic significance of the vWF/ADAMTS-13 ratio in gynecologic oncology patients was demonstrated for early stratification of risk for chemotherapy-related VTE.
- ▶ The optimal threshold for the vWF/ADAMTS-13 ratio was determined to be $\geq 1,6$, providing the best balance between sensitivity and specificity for predicting high VTE risk.
- ▶ The effectiveness of anticoagulant prophylaxis and therapy correction can be assessed using dynamic vWF/ADAMTS-13 monitoring.

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

- ▶ Introducing vWF/ADAMTS-13 ratio monitoring in VTE risk stratification algorithms for gynecologic oncology patients would enable the individualization of anticoagulant prophylaxis.
- ▶ Using the vWF/ADAMTS-13 indicator in conjunction with traditional clinical risk scales will increase accuracy of VTE prediction.
- ▶ Using the vWF/ADAMTS-13 ratio to monitor treatment dynamics may allow to properly assess the effectiveness of anticoagulant prophylaxis and adjust therapy protocol timely.

Введение / Introduction

Одним из ключевых направлений современной гемостазиологии является поиск маркеров, позволяющих объективно оценивать не только риск тромботических осложнений, но и степень активации эндотелиальной дисфункции, сопровождающей злокачественные новообразования (ЗНО). Фактор фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF), синтезируемый эндотелием и мегакариоцитами, участвует в обеспечении адгезии тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке и стабилизации циркулирующего фактора VIII, выступая одним из центральных медиаторов первичного гемостаза [1, 2]. В то же время металлопротеаза ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13) регулирует активность vWF, расщепляя его ультра-большие мультимеры (англ. ultra-large vWF, UL-vWF) и тем самым предотвращая чрезмерную агрегацию тромбоцитов и формирование микротромбов [3, 4].

Изменения содержания и активности этих молекул рассматриваются как отражение патологических сдвигов в системе гемостаза при ряде состояний, сопровождающихся активацией эндотелия и нарушением антикоагулянтных механизмов. У онкологических пациентов повышенный уровень vWF свидетельствует о выраженной эндотелиальной активации, тогда как снижение активности ADAMTS-13 может указывать на развитие воспалительно-индуцированной дисфункции регуляторного звена гемостаза [5–7]. В совокупности эти изменения способствуют усилению тромбогенного потенциала и могут быть ассоциированы с худшими клиническими исходами. Поэтому определение уровней vWF и ADAMTS-13 все чаще рассматривается как перспективный инструмент стратификации риска тромбозов и оценки эффективности проводимой антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с онкогинекологическими заболеваниями и другими протромботическими состояниями.

Показатель соотношения vWF и его регулятора ADAMTS-13 может рассматриваться как перспективный биомаркер тромботического риска у онкологических пациентов [8]. Такая роль обусловлена центральным значением этих молекул в поддержании физиологического гемостаза: в нормальных условиях эндотелиальные клетки высвобождают vWF в форме UL-vWF, обладающих высокой тромбогенной потенцией, которые затем протеолитически укорачиваются ADAMTS-13 до менее активных форм [9]. При дефиците или функциональной недостаточности ADAMTS-13 мультимеры vWF накапливаются, вызывая избыточную адгезию и агрегацию тромбоцитов и повышая риск тромботических событий [10]. В крайних случаях выраженное снижение активности ADAMTS-13 (ниже 10 % от нормы) приводит к развитию тромботической микроангиопатии (ТМА) с формированием клиниче-

ской картины тромботической тромбоцитопенической пурпуры, представляющей собой тяжелое, потенциально жизнеугрожающее состояние [10].

Таким образом, соотношение vWF/ADAMTS-13 отражает состояние равновесия между прокоагулянтной активностью и механизмами, ограничивающими тромбообразование, и представляет собой информативный маркер нарушения гемостатического баланса [5, 11]. Дисбаланс между этими компонентами сопровождается накоплением высокомолекулярных форм vWF при снижении активности ADAMTS-13 и избыточной тромбогенной активностью, ассоциированной с более неблагоприятными исходами, такими как рецидивирующие тромбозы, прогрессирование злокачественного процесса и повышение смертности. В свою очередь, сохранение активности ADAMTS-13 на адекватном уровне способствует ограничению агрегации тромбоцитов и связано с более благоприятным течением заболевания [12].

Цель: оценить прогностическую значимость соотношения vWF/ADAMTS-13 как интегрального биомаркера для стратификации риска венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) и мониторинга эффективности профилактической АКТ у онкогинекологических пациенток, получающих химиотерапию.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Для анализа значения оси vWF/ADAMTS-13 проведено проспективное когортное интервенционное сравнительное исследование с участием 74 онкогинекологических пациенток с ЗНО репродуктивной системы, которым после хирургического лечения показана полихимиотерапия (ПХТ), и 25 здоровых женщин без онкологических заболеваний и нарушений гемостаза.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; подтвержденный диагноз рака яичников (РЯ) или рака шейки матки (РШМ); потребность в ПХТ; добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелый соматический статус, тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$; активные кровотечения; септические осложнения; прогрессирование заболевания или отказ от ПХТ.

Группы пациенток / Patient groups

Пациентки были разделены на 3 группы: группу I ($n = 34$) составили женщины с эпизодами ВТЭО в анамнезе, из них 23 с РЯ, 11 – с аденокарциномой цервикального канала (РШМ). Группа II ($n = 40$) состояла из женщин без тромботических осложнений в анамнезе,

из них 20 с РЯ и 20 с РШМ. Пациентки групп I и II были сопоставимы по возрасту, гинекологическому и акушерскому анамнезу, частоте экстрагенитальной патологии и стадиям заболевания. Контрольная группа (n = 25) была представлена здоровыми женщинами без онкологических заболеваний и нарушений гемостаза.

Все пациентки групп I и II получали ПХТ по стандартным схемам на основе препаратов платины, паклитаксела, гемцитабина. Больным группы I с высоким риском ВТЭО проводилась профилактическая АКТ низкомолекулярным гепарином (НМГ) – надропарином кальция в стандартной дозировке, корректируемой по массе тела и уровню тромбоцитов.

Методы исследования / Study methods

Лабораторные исследования включали определение уровней vWF и ADAMTS-13, расчет соотношения vWF/ADAMTS-13 и измерение содержания D-димера. Исследования проводились в 3 контрольных точках: до начала ПХТ; после 1–2 курсов ПХТ; на 2–3-е сутки после завершения очередного курса ПХТ и профилактической АКТ.

Определение уровней vWF (vWF:Ag), ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag) и D-димера проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) с использованием коммерческих наборов TECHNOZYM® (Technoclone, Австрия) и D-Dimer ELISA.

Статистический анализ / Statistical analysis

Данные пациенток вносились в электронную таблицу Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США). Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных данных использовали абсолютные и относительные частоты (n, %), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ) и минимальное–максимальное значение (min–max). Для проверки статистической значимости

факторов с учетом небольшого объема выборки использовали U-критерий Манна–Уитни с проверкой нормальности распределения по критерию Шапиро–Уилка; диагностическая эффективность соотношения vWF/ADAMTS-13 оценивалась с помощью анализа ROC-кривой с расчетом площади под кривой (англ. area under curve, AUC) и построением индекса Юдена для определения оптимального порогового значения показателя, обеспечивающего максимальный баланс чувствительности и специфичности; значение $p \leq 0,05$ свидетельствовало о наличии статистически значимых различий, $p > 0,05$ – об отсутствии статистических различий.

Результаты / Results

До начала ПХТ у пациенток группы I были выявлены выраженные изменения показателей оси vWF/ADAMTS-13 по сравнению как с пациентками группы II, так и с контрольной группой (табл. 1). В группе I у пациенток с РЯ средний уровень ADAMTS-13 составил 1188 МЕ/л (803–1650 МЕ/л), уровень vWF был повышен, составляя в среднем 1892 МЕ/л (1239–2369 МЕ/л), а соотношение vWF/ADAMTS-13 достигало 1,59, что значимо ($p < 0,05$) превышало значения в группах II и контрольной. В группе II у пациенток с РЯ уровень ADAMTS-13 был выше, в среднем составлял 1402 МЕ/л (1201–1824 МЕ/л), vWF оставался в нормальных пределах – 1428 МЕ/л (902–1681 МЕ/л), соотношение составило 1,02. В контрольной группе средний уровень ADAMTS-13 составил 1572 МЕ/л (1397–2239 МЕ/л), vWF – 1014 МЕ/л (726–1486 МЕ/л), соотношение – 0,65.

У пациенток с РШМ в группе I уровень ADAMTS-13 был в среднем 1317 МЕ/л (1012–1723 МЕ/л), vWF – 1763 МЕ/л (1013–2092 МЕ/л), соотношение – 1,34, что также значимо ($p < 0,05$) превышало значения групп II и контрольной. У пациенток с РШМ в группе II уровень

Таблица 1. Лабораторные показатели в группах I и II до проведения полихимиотерапии и в контрольной группе.

Table 1. Laboratory parameters in group I and group II before polychemotherapy, and in control group.

Показатель Parameter	Группа I / Group I		Группа II / Group II		Контрольная группа Control group n = 25	Нормальные значения Normal values
	Пациентки с РЯ OC patients n = 23	Пациентки с РШМ CC patients n = 11	Пациентки с РЯ OC patients n = 20	Пациентки с РШМ CC patients n = 20		
ADAMTS-13, M min–max	1188*# 803–1650	1317*# 1012–1723	1402# 1201–1824	1511 1257–2032	1572 1397–2239	> 400 МЕ/л > 400 IU/L
vWF, M min–max	1892*# 1239–2369	1763*# 1013–2092	1428# 902–1681#	1272# 1087–1648#	1014 726–1486	500–1500 МЕ/л 500–1500 IU/L
vWF/ADAMTS-13	1,59*#	1,34*#	1,02#	0,84#	0,65	

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой II; # $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; M – среднее арифметическое; РЯ – рак яичников; РШМ – рак шейки матки; vWF – фактор фон Виллебранда; ADAMTS-13 – металлопротеаза.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared with group II; # $p < 0.05$ – significant differences compared with control group; M – arithmetic mean; OC – ovarian cancer; CC – cervical cancer; vWF – von Willebrand factor; ADAMTS-13 – metalloprotease.

ADAMTS-13 составлял 1511 МЕ/л (1257–2032 МЕ/л), vWF – 1272 МЕ/л (1087–1648 МЕ/л), соотношение – 0,84.

Проведение ПХТ сопровождалось усугублением дисбаланса между vWF и ADAMTS-13, наиболее выраженным у пациенток группы I. После 1–2 курсов ПХТ у пациенток с РЯ уровень ADAMTS-13 снижался в среднем до 943 МЕ/л (756–1532 МЕ/л), уровень vWF повышался до 1923 МЕ/л (1321–2517 МЕ/л), соотношение vWF/ADAMTS-13 увеличивалось до 2,04, что отражало прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию и гиперкоагуляцию. В группе II у пациенток с РЯ изменения были менее выражены: ADAMTS-13 – 1337 МЕ/л (1154–1761 МЕ/л), vWF – 1513 МЕ/л (1126–2114 МЕ/л), соотношение – 1,13 (табл. 2).

Назначение профилактической АКТ пациенткам группы I позволило стабилизировать показатели гемостаза. По завершении ПХТ с одновременной АКТ средний уровень ADAMTS-13 у больных РЯ повысился с 943 до 1325 МЕ/л (1278–1641 МЕ/л), а у пациен-

ток с РШМ – с 1084 до 1426 МЕ/л (1212–1842 МЕ/л). Параллельно отмечалось снижение уровня vWF с 1923 до 1684 МЕ/л (1252–1845 МЕ/л) у больных РЯ и с 1791 до 1567 МЕ/л (1234–1623 МЕ/л) у пациенток с РШМ, что приводило к нормализации соотношения vWF/ADAMTS-13 до 1,30 и 1,14 соответственно (табл. 3).

D-димер служил дополнительным лабораторным маркером, использованным для контроля эффективности АКТ у пациенток, получавших НМГ, что подтверждало снижение выраженности гиперкоагуляционного состояния, индуцированного опухолевым процессом и ПХТ. Так, у больных РЯ отмечено снижение уровня D-димера с 2783 ± 953 нг/мл до 512 ± 73 нг/мл, у пациенток с РШМ – с 2613 ± 1021 нг/мл до 497 ± 98 нг/мл (табл. 3).

Таким образом, проведенное исследование показало, что у онкогинекологических пациенток с тромботическим анамнезом уже до проведения ПХТ реги-

Таблица 2. Лабораторные показатели в группах I и II на фоне проведения полихимиотерапии и в контрольной группе.

Table 2. Laboratory parameters in group I and group II during polychemotherapy, and in control group.

Показатель Parameter	Группа I / Group I		Группа II / Group II		Контрольная группа Control group n = 25	Нормальные значения Normal values
	Пациентки с РЯ OC patients n = 23	Пациентки с РШМ CC patients n = 11	Пациентки с РЯ OC patients n = 20	Пациентки с РШМ CC patients n = 20		
ADAMTS-13, M min–max	943*# 756–1532	1084*# 813–1627	1337# 1154–1761	1371# 1265–1803	1572 1397–2239	> 400 МЕ/л > 400 IU/L
vWF, M min–max	1923*# 1321–2517	1791*# 1178–2259	1513*# 1126–2141	1396*# 1027–2064	1014 726–1486	500–1500 МЕ/л 500–1500 IU/L
vWF/ADAMTS-13	2,04*#	1,65*#	1,13*#	1,02*#	0,65	

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой II; # $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; M – среднее арифметическое; РЯ – рак яичников; РШМ – рак шейки матки; vWF – фактор фон Виллебранда; ADAMTS-13 – металлопротеаза.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared with group II; # $p < 0.05$ – significant differences compared with control group; M – arithmetic mean; OC – ovarian cancer; CC – cervical cancer; vWF – von Willebrand factor; ADAMTS-13 – metalloprotease.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у пациенток группы I при полихимиотерапии на фоне профилактической антикоагулянтной терапии (АКТ).

Table 3. Dynamics of laboratory parameters in group I during polychemotherapy under prophylactic anticoagulant therapy (ACT).

Показатель Parameter	До АКТ / Before ACT		После АКТ / After ACT	
	Пациентки с РЯ OC patients n = 23	Пациентки с РШМ CC patients n = 11	Пациентки с РЯ OC patients n = 23	Пациентки с РШМ CC patients n = 11
ADAMTS-13, M min–max	943* 756–1532	1084* 813–1627	1325 1278–1641	1426 1212–1842
vWF, M min–max	1923* 1321–2517	1791* 1178–2259	1684 1252–1845	1567 1234–1623
vWF/ADAMTS-13	2,04*	1,65*	1,30	1,14
D-димер / D-dimer, M $\pm \sigma$	$2783 \pm 953^*$	$2613 \pm 1021^*$	512 ± 73	497 ± 98

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с показателями после антикоагулянтной терапии; M – среднее арифметическое; РЯ – рак яичников; РШМ – рак шейки матки; vWF – фактор фон Виллебранда; ADAMTS-13 – металлопротеаза.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared with parameters after anticoagulant therapy; M – arithmetic mean; OC – ovarian cancer; CC – cervical cancer; vWF – von Willebrand factor; ADAMTS-13 – metalloprotease.

стрируются выраженные нарушения показателей оси vWF/ADAMTS-13, отражающие активацию эндотелия и повышенную тромбогенность. Химиотерапия усугубляет эти изменения, усиливая дисбаланс между vWF и ADAMTS-13. При этом назначение профилактической АКТ на основе НМГ позволяет частично нивелировать эти эффекты, способствуя восстановлению параметров гемостаза и снижению частоты тромботических осложнений. Данные результаты подчеркивают клиническую значимость мониторинга оси vWF/ADAMTS-13 как прогностического маркера и критерия эффективности антикоагулянтной профилактики у онкогинекологических больных.

Несмотря на проводимую АКТ, в группе I у пациенток с РЯ на фоне ПХТ зарегистрировано 2 случая (8,7 %) тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и 1 случай (4,3 %) ТМА. В когорте больных с РШМ зафиксирован 1 (9,1 %) эпизод ТГВ (рис. 1).

В то же время среди пациенток группы II, получавших ПХТ без назначения профилактической АКТ, у больных с РЯ зарегистрировано 3 случая (15,0 %) ТГВ, 1 эпизод (5,0 %) тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) и 1 случай (5,0 %) ТМА; в сумме частота тромботических осложнений достигла 25,0 %. Среди пациенток с РШМ, не получавших антикоагулянтную профилактику, выявлено 2 случая (10,0 %) ТГВ

и 1 случай (5,0 %) ТЭЛА; совокупная частота осложнений составила 15,0 %.

Полученные результаты подчеркивают, что даже при умеренном повышении соотношения vWF/ADAMTS-13 сохраняется значительный риск развития ВТЭО у онкогинекологических пациенток. Эти данные подтверждают необходимость раннего назначения антикоагулянтной профилактики при проведении системной химиотерапии, ориентируясь не только на клинические шкалы риска, но и на лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции.

Обсуждение / Discussion

В клинической практике значимость оценки оси vWF/ADAMTS-13 как маркера тромбогенности у пациенток с ЗНО может иметь большой диагностический потенциал. Наше исследование продемонстрировало, что превышение определенных пороговых значений соотношения vWF/ADAMTS-13 достоверно ассоциировано с повышенной частотой ВТЭО, что особенно выражено у пациенток с РЯ – нозологии, традиционно характеризующейся высоким тромботическим риском [13–15]. Наблюдалась и обратная динамика: снижение соотношения vWF/ADAMTS-13 в ответ на проведение профилактической АКТ сопровождалось улучшением

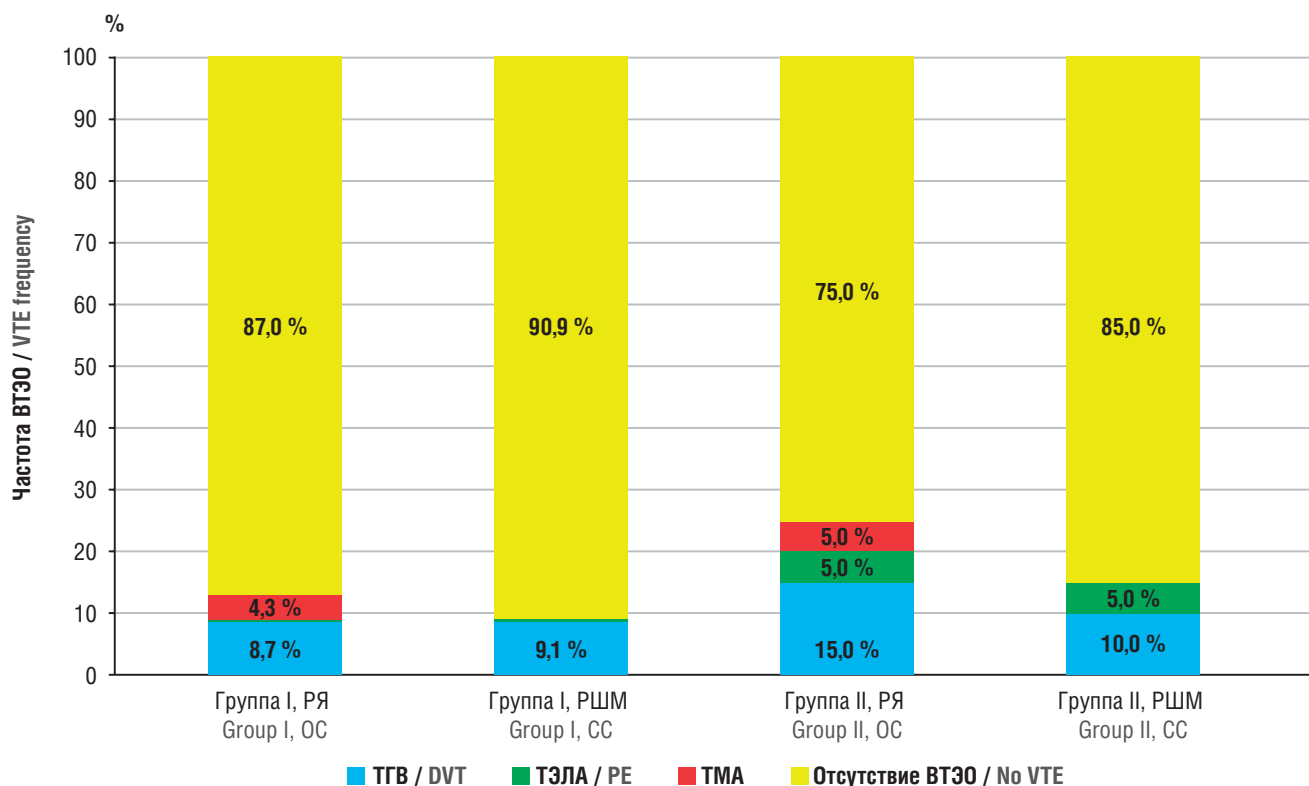


Рисунок 1. Частота венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) у пациенток групп I и II на фоне проведения полихимиотерапии.

Примечание: РЯ – рак яичников; РШМ – рак шейки матки; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии; ТМА – тромботическая микроангиопатия.

Figure 1. Frequency of venous thromboembolic events (VTE) in group I and group II during polychemotherapy.

Note: OC – ovarian cancer; CC – cervical cancer; DVT – deep vein thrombosis; PE – pulmonary embolism; TMA – thrombotic microangiopathy.

параметров эндотелиальной функции и снижением протромботического потенциала [6].

Параметры системы vWF/ADAMTS-13, таким образом, могут быть включены в схемы обследования онкологических пациентов с высоким риском тромбозов. Увеличение уровня vWF как маркера повреждения эндотелия и системного воспаления в сочетании со сниженной активностью ADAMTS-13, что нарушает регуляцию мультимеров vWF и усиливает их адгезивные свойства, приводит к формированию микрососудистых тромбов [5, 6, 8]. Это подтверждает значение изучаемого соотношения как чувствительного интегрального показателя дисбаланса между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами гемостаза. Его повышение можно рассматривать как признак активации тромбовоспалительного каскада, эндотелиальной дисфункции и, соответственно, высокого риска тромботических событий в условиях опухолевого процесса и противоопухолевого лечения.

Введение измерения соотношения vWF/ADAMTS-13 в клиническую практику позволит своевременно выявлять пациентов с высоким риском ВТЭО, даже в ситуациях, когда уровень D-димера находится в промежуточных значениях, затрудняющих интерпретацию. Кроме того, динамическое наблюдение за соотношением vWF/ADAMTS-13 позволяет оценивать эффективность проводимой тромбопрофилактики, фиксируя улучшение гемостатического гомеостаза на фоне терапии.

Достоверность применения этого показателя подтверждается литературными данными. В ряде работ было показано, что у онкологических пациентов, у которых в течение 6 месяцев развивались тромбозы, уровни vWF достоверно превышали таковые у больных без тромботических событий, тогда как активность ADAMTS-13, напротив, снижалась [8, 11, 16]. Это подтверждает обратную взаимосвязь между данными параметрами и подчеркивает их ключевую роль в механизмах опухолеассоциированной гиперкоагуляции.

На основании полученных результатов можно заключить, что соотношение vWF/ADAMTS-13 представляет собой комплексный биомаркер, который в отличие от стандартных клинических шкал, базирующихся на неспецифических признаках (таких как тромбоцитоз, низкий гемоглобин, индекс массы тела), более точно отражает реальные патофизиологические процессы, происходящие в сосудистом русле под влия-

нием опухоли и ПХТ. Превышение уровня vWF само по себе свидетельствует о повышенной протромботической активности, учитывая его ключевую роль в адгезии тромбоцитов и формировании первичного тромба. Однако клиническое значение этого феномена становится очевидным при параллельном снижении активности ADAMTS-13. Дефицит или функциональная недостаточность ADAMTS-13 приводит к накоплению высокоактивных мультимеров и способствует микрососудистому тромбообразованию.

Наши данные показали, что именно динамика соотношения vWF/ADAMTS-13 наиболее достоверно отражает клиническую реализацию тромбозов. Так, превышение порогового значения (1,5–1,6 и выше) после первых курсов ПХТ достоверно коррелировало с развитием ВТЭО, что указывает на высокую чувствительность показателя к сдвигам в сторону гиперкоагуляции на фоне цитостатического повреждения эндотелия. В то время как классические клинические шкалы (Khorana, Tlc-Onco) часто не отражают текущий гемостатический статус пациента в силу своей ориентированности на косвенные или генетические факторы, дисбаланс оси vWF/ADAMTS-13 демонстрирует прямую связь с нарушением регуляции коагуляционного каскада [17–19].

Стратификация риска ВТЭО на основе значений соотношения vWF/ADAMTS-13 показала высокую диагностическую ценность (табл. 4). Среди пациенток группы I в подавляющем большинстве (70,6 %) индекс превышал 1,6, еще у 17,6 % находился в пограничной зоне (1,5–1,6), и лишь у 11,8 % был < 1,5. В группе II показатель $\geq 1,6$ встречался лишь у 10 % пациенток, что свидетельствует о высокой специфичности критерия.

Проведенный ROC-анализ подтвердил высокую дискриминационную способность показателя соотношения vWF/ADAMTS-13 при оценке риска ВТЭО у онкогинекологических пациенток. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,87 (рис. 2), что существенно превосходит диагностическую эффективность общепринятых клинико-лабораторных шкал для оценки тромботического риска, таких как Khorana и Vienna CATS, для которых по данным литературы характерны значения AUC в диапазоне 0,6–0,7 [20]. Эти данные позволяют рассматривать соотношение vWF/ADAMTS-13 как перспективный и более чувствительный критерий стра-

Таблица 4. Стратификация рисков венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) в зависимости от соотношения vWF/ADAMTS-13.

Table 4. Stratification of venous thromboembolic events (VTE) risks based on vWF/ADAMTS-13 ratio.

Группа Group	Соотношение vWF/ADAMTS-13 // vWF/ADAMTS-13 ratio					
	$\geq 1,6$		1,5–1,6		< 1,5	
	n	%	n	%	n	%
Группа I, пациентки с ВТЭО / Group I, patients with VTE	24	70,59	6	17,65	4	11,76
Группа II, пациентки без ВТЭО / Group II, patients without VTE	4	10,00	14	35,00	22	55,00

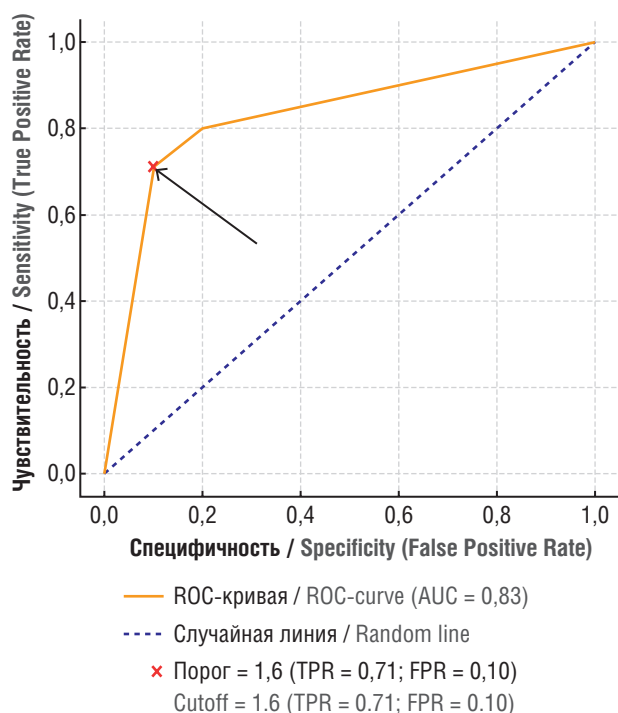


Рисунок 2. ROC-кривая для определения прогностической значимости соотношения vWF/ADAMTS-13 в предсказании тромбозов у онкогинекологических больных.

Примечание: AUC – площадь под кривой.

Figure 2. ROC curve for determining prognostic significance of the vWF/ADAMTS-13 ratio to predict thrombosis in gynecologic oncology patients.

Note: AUC – area under curve.

тификации риска ВТЭО в онкологической практике по сравнению с традиционными инструментами оценки.

Детальный анализ индекса Юдена позволил определить оптимальное пороговое значение соотношения vWF/ADAMTS-13, при котором достигается наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью теста. Максимальное значение индекса Юдена (0,61) наблюдалось при пороговом значении соотношения 1,6, что обосновывает клиническую целесообразность именно этого показателя в качестве границы, разделяющей группы высокого и низкого риска. При значении vWF/ADAMTS-13 $\geq 1,6$ чувствительность метода составила 71 %, а специфичность достигла 90 %. Таким образом, выбранный порог позволяет корректно идентифицировать подавляющее большинство пациенток, у которых впоследствии действительно развиваются тромботические осложнения, и при этом минимизировать риск гипердиагностики и необоснованного назначения антикоагулянтов.

Результаты нашего исследования подтверждают, что соотношение vWF/ADAMTS-13 не только отражает функциональное состояние эндотелия и систему гемостатического баланса, но и обладает высокой практической значимостью как количественный биомаркер, характеризующий протромботический потенциал. Полученные данные позволяют рекомендовать включе-

ние порогового значения $\geq 1,6$ в клинические алгоритмы оценки тромботического риска как надежный и патогенетически обоснованный критерий. Такой подход позволит оптимизировать отбор пациенток для назначения антикоагулянтной профилактики, что особенно актуально в условиях отсутствия единых унифицированных рекомендаций по профилактике ВТЭО у онкологических больных. Важно отметить, что полученные нами результаты согласуются с данными международных исследований (Vienna CATS, ONKOTEV), подчеркивающих необходимость персонализированного подхода к оценке тромботического риска в онкологии [20].

Выводы нашего исследования подтверждаются также данными ряда независимых наблюдательных и клинических работ, посвященных роли гемостатических биомаркеров в стратификации тромботического риска у онкологических пациентов. Так, в рамках крупного многоцентрового когортного исследования CATS, охватившего 795 пациентов, получающих противоопухолевое лечение, было показано, что повышение уровня vWF выше 75-го перцентиля сопровождалось трехкратным увеличением риска ВТЭО по сравнению с пациентами, значения у которых находились ниже 25-го перцентиля [5]. Еще более выраженный рост относительного риска почти в 4 раза наблюдался при снижении соотношения ADAMTS-13/vWF ниже 25-го перцентиля: частота ВТЭО в этой группе составила 10,7 % против 2,6 % у пациентов, у которых данный показатель превышал 75-й перцентиль. Примечательно, что сам по себе уровень активности ADAMTS-13 не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с риском тромботических осложнений (относительный риск (ОР) = 1,09; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,88–1,35). В то же время уровень vWF и особенно соотношение ADAMTS-13/vWF продемонстрировали значимые связи с частотой ВТЭО (ОР = 1,56; 95 % ДИ = 1,13–2,16 и ОР = 0,79; 95 % ДИ = 0,65–0,96 соответственно) [21]. Эти данные дополнительно подтверждают высокую клиническую значимость и прогностическую ценность соотношения vWF/ADAMTS-13 как интегрального биомаркера для стратификации риска тромбозов в онкологической практике.

Аналогичные данные были получены в независимом клиническом исследовании, в которое были включены 160 онкологических пациентов, из которых 20 имели подтвержденные эпизоды тромбозов, а 140 наблюдались без признаков ВТЭО, при этом группы были сопоставимы по полу, возрасту, морфологическому типу и стадии опухолевого заболевания [20]. Целью работы являлось сравнение прогностической значимости уровней vWF, активности ADAMTS-13, а также оценка эффективности общепринятых клинических шкал Khorana и Vienna CATS для предсказания тромботических событий. Согласно результатам, шкала Khorana продемонстрировала крайне низкую диагно-

стическую чувствительность: высокие значения этого индекса встречались лишь у 10,5 % пациентов с ВТЭО и у 10,9 % из группы контроля, при этом подавляющее большинство тромбозов (63,1 %) были зафиксированы у больных, отнесенных к категории промежуточного риска, что фактически сводит ее клиническую ценность в индивидуальном прогнозировании к минимуму. Шкала Vienna CATS показала несколько более высокие показатели дискриминации (высокий риск зафиксирован у 53 % больных с ВТЭО против 35,2 % без тромбозов), однако и здесь значение AUC не превышало 0,56 (95 % ДИ = 0,39–0,72), что свидетельствует об отсутствии статистически значимой прогностической мощности данного инструмента [20].

В нашем исследовании назначение профилактической АКТ позволяло существенно снизить частоту ВТЭО на фоне проводимой ПХТ. Так, в группе пациенток с РЯ, получавших НМГ в профилактическом режиме, частота ТГВ составила 8,7 % (2 случая из 23), а ТМА – 4,3 % (1 случай), тогда как в группе II частота тромботических осложнений достигала 25 %, включая 3 случая ТГВ, 1 эпизод ТЭЛА и 1 случай ТМА из 20. Похожие данные получены и в подгруппе пациенток с РШМ: на фоне профилактической АКТ зарегистрирован 1 эпизод (9,1 %) ТГВ, тогда как при отсутствии профилактики частота осложнений достигала 15 % (2 случая ТГВ и 1 случай ТЭЛА).

Следует отметить, что полное устранение тромботического риска достигнуто не было даже при применении профилактической НМГ, что, вероятно, связано с наличием дополнительных протромботических механизмов, таких как повреждения микрососудистого эндотелия вследствие химиотерапии, повышенная экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками и системный воспалительный ответ. Тем не менее зафиксированное снижение совокупной частоты ВТЭО с 25 % до 13 % (по данным суммарного анализа подгрупп РЯ и РШМ) на фоне применения НМГ подчеркивает клиническую значимость ранней антикоагулянтной профилактики даже при умеренном повышении индекса vWF/ADAMTS-13 как маркера тромбовоспалительной активации. Важно, что в подгруппах без профилактики НМГ соотношение vWF/ADAMTS-13 также оставалось статистически значимо выше контрольных значений (1,13 при РЯ и 1,02 при РШМ против 0,65; $p < 0,01$), что дополнительно подтверждает роль этого показателя в стратификации риска и выборе объема АКТ.

Таким образом, даже умеренные отклонения лабораторных показателей гемостаза свидетельствуют о повышенном риске тромбозов, и отказ от профилактической АКТ в подобных случаях сопряжен с более высокой вероятностью развития тромботических осложнений. Это позволяет рассматривать соотношение vWF/ADAMTS-13 как перспективный индикатор для персонализированного принятия решения о начале АКТ, особенно в тех ситуациях, когда стандартные

клинические шкалы риска (Khorana, Vienna CATS) не дают однозначного прогноза.

Заключение / Conclusion

Проведенное исследование продемонстрировало клиническую значимость показателей оси vWF/ADAMTS-13 как интегрального маркера нарушений гемостаза и предиктора тромботических осложнений у онкогинекологических пациенток, получающих химиотерапию. Уже на дооперационном этапе у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями, особенно сотягощенным тромботическим анамнезом, отмечались выраженные изменения коагуляционного и эндотелиального звеньев гемостаза, проявлявшиеся повышением уровня vWF с одновременным снижением ADAMTS-13 и, соответственно, увеличением их соотношения по сравнению с контрольной группой. Эти изменения усугублялись на фоне проведения химиотерапии, что сопровождалось нарастанием протромботического потенциала и ростом частоты ВТЭО.

Показано, что соотношение vWF/ADAMTS-13 обладает высокой чувствительностью и специфичностью при стратификации риска тромбозов. Превышение порогового значения соотношения $\geq 1,6$ достоверно ассоциировалось с повышенной частотой ВТЭО и отражало несостоятельность компенсаторных механизмов гемостатического баланса. Включение оценки этого параметра в клинические алгоритмы позволило дифференцировать пациенток с высоким тромботическим риском и своевременно назначить антикоагулянтную профилактику.

Назначение профилактической АКТ на основе НМГ продемонстрировало эффективность в снижении показателей активации коагуляционного каскада и частоты тромботических осложнений. На фоне АКТ отмечалось достоверное снижение уровня D-димера и нормализация соотношения vWF/ADAMTS-13, что сопровождалось снижением частоты ВТЭО более чем в 2 раза по сравнению с группой пациентов, не получавших антикоагулянтов.

Полученные данные обосновывают необходимость включения показателя vWF/ADAMTS-13 в стандартные схемы лабораторного мониторинга и риск стратификации у онкогинекологических больных. Его применение как чувствительного и патогенетически обоснованного биомаркера позволит персонализировать профилактику тромботических осложнений, повысить ее эффективность и снизить риск гипердиагностики и избыточного назначения антикоагулянтов. Результаты настоящего исследования согласуются с современными представлениями о роли эндотелиальной дисфункции и дисбаланса оси vWF/ADAMTS-13 в патогенезе опухолеассоциированной гиперкоагуляции и могут служить основой для разработки индивидуализированных стратегий ведения пациенток с онкогинекологической патологией.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 08.06.2025. В доработанном виде: 10.07.2025. Принята к печати: 17.07.2025. Опубликована: 30.08.2025.	Received: 08.06.2025. Revision received: 10.07.2025. Accepted: 17.07.2025. Published: 30.08.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 16-20 от 09.12.2020.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Sechenov University, Protocol No. 16-20 dated of 09.12.2020.
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик alvorobev@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox alvorobev@gmail.com. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература / References:

- Xu W., Tan X., Li M.L. et al. Von Willebrand factor and hematogenous cancer metastasis under flow. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1435718. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1435718>.
- Rayner S.G., Scholl Z., Mandrycky C.J. et al. Endothelial-derived von Willebrand factor accelerates fibrin clotting within engineered microvessels. *J Thromb Haemost.* 2022;20(7):1627–37. <https://doi.org/10.1111/jth.15714>.
- Dong J.F., Moake J.L., Nolasco L. et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood.* 2002;100(12):4033–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1401>.
- Muia J., Zhu J., Gupta G. et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(52):18584–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1413282112>.
- Obermeier H.L., Riedl J., Ay C. et al. The role of ADAMTS-13 and von Willebrand factor in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(3):503–14. <https://doi.org/10.1002/rth2.12197>.
- Colonne C.K., Favaloro E.J., Pasalic L. The intriguing connections between von Willebrand factor, ADAMTS13 and cancer. *Healthcare (Basel).* 2022;10(3):557. <https://doi.org/10.3390/healthcare10030557>.
- Ayan D., Bozkurt Polat Ş.B., Bayram E. et al. A comparative analysis of the roles of von Willebrand factor and ADAMTS13 in hepatocellular carcinoma: a bioinformatics and microarray-based study. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47(4):270. <https://doi.org/10.3390/cimb47040270>.
- Guo R., Yang J., Liu X. et al. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS-13 activity is associated with poor prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(1):e22219. <https://doi.org/10.1002/jcla.22219>.
- Turner N.A., Nolasco L., Ruggeri Z.M., Moake J.L. Endothelial cell ADAMTS-13 and VWF: production, release, and VWF string cleavage. *Blood.* 2009;114(24):5102–11. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-231597>.
- Setiawan B., Permatadewi C.O., de Samakto B. et al. Von Willebrand factor: antigen and ADAMTS-13 level, but not soluble P-selectin, are risk factors for the first asymptomatic deep vein thrombosis in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb J.* 2020;18(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00247-6>.

11. Pépin M., Kleinjan A., Hajage D. et al. ADAMTS-13 and von Willebrand factor predict venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2016;14(2):306–15. <https://doi.org/10.1111/jth.13205>.
12. Feng Y., Li X., Xiao J. et al. ADAMTS13: more than a regulator of thrombosis. *Int J Hematol.* 2016;104(5):534–9. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2091-2>.
13. Comerford C., Glavey S., Quinn J., O'Sullivan J.M. The role of VWF/FVIII in thrombosis and cancer progression in multiple myeloma and other hematological malignancies. *J Thromb Haemost.* 2022;20(8):1766–77. <https://doi.org/10.1111/jth.15773>.
14. Shahidi M. Thrombosis and von Willebrand Factor. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:285–306. https://doi.org/10.1007/5584_2016_122.
15. Sasano T., Gonzalez-Delgado R., Muñoz N.M. et al. Podoplanin promotes tumor growth, platelet aggregation, and venous thrombosis in murine models of ovarian cancer. *J Thromb Haemost.* 2022;20(1):104–14. <https://doi.org/10.1111/jth.15544>.
16. Vorobev A., Bitsadze V., Yagubova F. et al. The phenomenon of thrombotic microangiopathy in cancer patients. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):9055. <https://doi.org/10.3390/ijms25169055>.
17. Karampinis I., Nowak K., Koett J. et al. Von Willebrand factor in the plasma and in the tumor tissue predicts cancer-associated thrombosis and mortality. *Haematologica.* 2023;108(1):261–6. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281315>.
18. Mulder F.I., Candeloro M., Kamphuisen P.W. et al.; CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2019;104(6):1277–87. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114>.
19. Muñoz Martín A.J., Ortega I., Font C. et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2018;118(8):1056–61. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0027-8>.
20. van Es N., Di Nisio M., Cesarman G. et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494–501. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.169060>.
21. Dickson K., Koom-Dadzie K., Brito-Dellán N., Escalante C. Risks, diagnosis, and management of recurrent cancer-associated thrombosis (CAT): a narrative review. *Support Care Cancer.* 2022;30(10):8539–45. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07160-w>.

Сведения об авторах / About the authors:

Воробьев Александр Викторович, к.м.н. / **Alexander V. Vorobev**, MD, PhD. E-mail: alvorobev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 59454666500. WoS ResearcherID: F-8804-2017. eLibrary SPIN-code: 5806-7062.

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., проф., профессор РАН / **Victoria O. Bitsadze**, MD, Dr Sci Med, Prof., Professor RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. WoS ResearcherID: F-8409-2017.

Солопова Антонина Григорьевна, д.м.н., проф. / **Antonina G. Solopova**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. WoS ResearcherID: Q-1385-2015.

Хизроева Джамиля Хизриевна, д.м.н., проф. / **Jamilya Kh. Khizroeva**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. WoS ResearcherID: F-8384-2017.

Уткин Дмитрий Олегович, к.м.н. / **Dmitry O. Utkin**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6620-2073>. eLibrary SPIN-code: 2368-7127.

Остриков Даниил Олегович / **Daniil O. Ostrikov**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8802-3756>.

Блинов Дмитрий Владиславович, к.м.н. / **Dmitry V. Blinov**, MD, PhD, MBA. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. WoS ResearcherID: E-8906-2017. eLibrary SPIN-code: 9779-8290.

Гри Жан-Кристоф, д.м.н., проф. / **Jean-Christophe Gris**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. WoS ResearcherID: AAA-2923-2019.

Элалами Исмаил, д.м.н., проф. / **Ismail Elalamy**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. WoS ResearcherID: AAC-9695-2019.

Геротзиафас Григориос, д.м.н., проф. / **Grigorios Gerotziatas**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2316-6348>.

Макацария Александр Давидович, д.м.н., проф., академик РАН / **Alexander D. Makatsariya**, MD, Dr Sci Med, Prof., Academician of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. WoS ResearcherID: M-5660-2016.