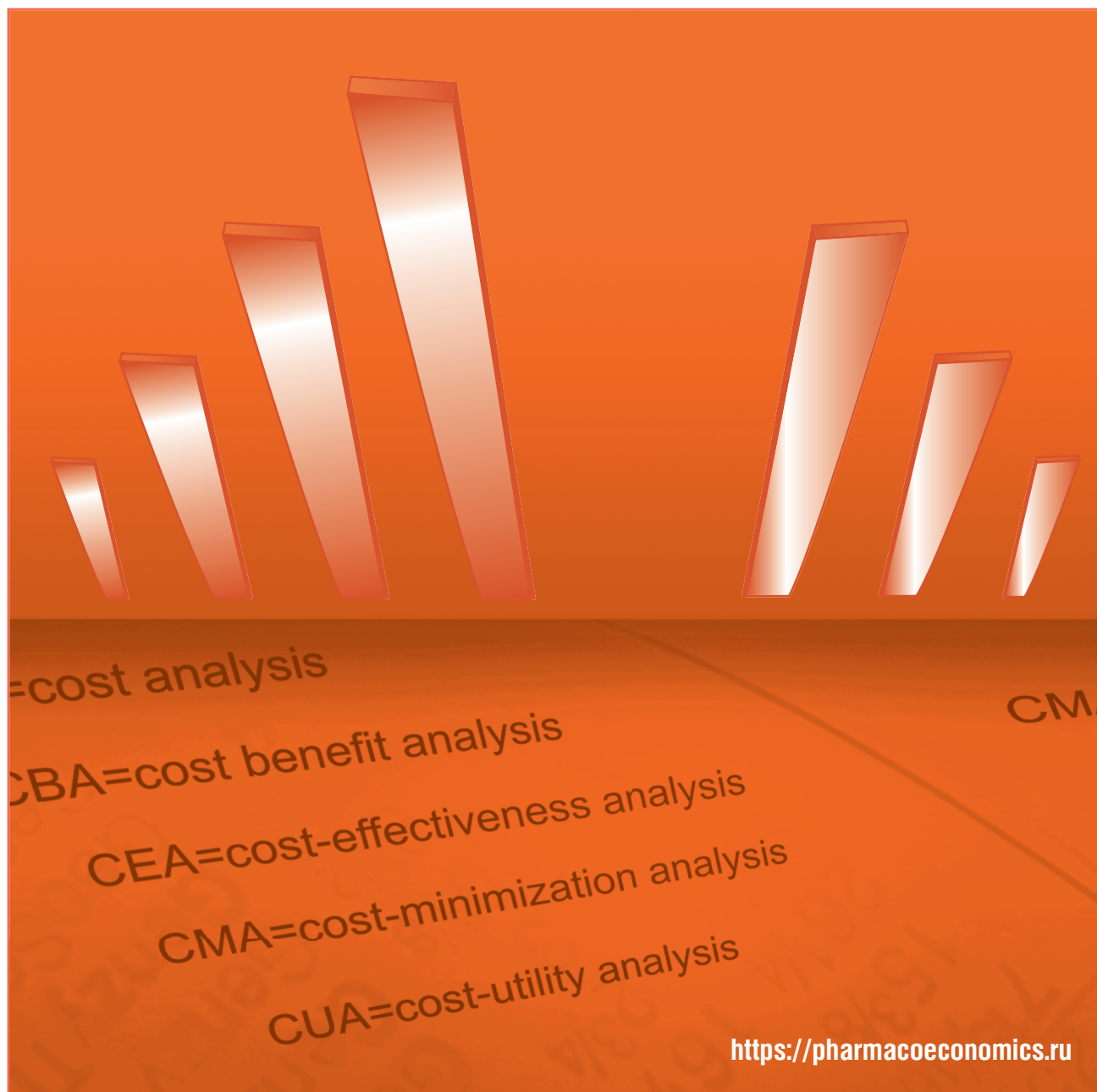


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)



FARMAKOEKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2025 Vol. 18 No. 1

№1

Том 18

2025

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.308>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Сравнение эффективности шкал Khorana, Vienna CATS, TiC-Onco и соотношения vWF/ADAMTS13 в выявлении высокого риска тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями

А.В. Воробьев¹, А.Г. Солопова¹, В.О. Бицадзе¹, М.М. Баева¹,
М.Е. Соснягова¹, В.Н. Галкин², Д.О. Уткин², А.Д. Макацария¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Российская Федерация)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Коломенский пр-д, д. 4, Москва 115446, Российская Федерация)

Corresponding author: Александр Викторович Воробьев, e-mail: alvorobev@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: сравнить диагностическую точность шкал риска венозной тромбоземболии (ВТЭ) Khorana, Vienna CATS, TiC-Onco у пациенток со злокачественными новообразованиями (ЗНО) женской репродуктивной системы и молочной железы и оценить прогностическую роль соотношения vWF/ADAMTS13 в выявлении групп с высоким риском тромбозов.

Материал и методы. В исследование включены 108 женщин с подтвержденными ЗНО репродуктивной системы и молочной железы I–III стадий, которым оценивали риск ВТЭ по шкалам Khorana, Vienna CATS и TiC-Onco, а также измеряли уровни фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) и фермента «десинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1-го типа, член 13» (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, ADAMTS13) с последующим расчетом их соотношения. На основе значений итоговых баллов по каждой шкале пациентки были распределены по подгруппам высокого, среднего и низкого риска тромбозов. Параллельно анализировали факт наличия перенесенного тромбоза. Оценивали чувствительность и специфичность выявленных пороговых значений.

Результаты. По шкале Khorana ≥ 3 баллов набрали 33 пациентки, среди которых у 24 были тромботические осложнения. Шкала Vienna CATS благодаря включению уровня D-димера продемонстрировала несколько более высокую выявляемость истинно тромбогенных случаев (54,2% вместо 50%), однако не всегда позволяла четко дифференцировать ложноположительные и ложноотрицательные случаи. Модель TiC-Onco, включающая генетические маркеры тромбофилии, повысила долю выявления высокого риска у пациенток с ВТЭ до 64,6%, но при этом увеличила и процент ложноположительных случаев, т.е. больных без тромбозов, формально получавших высокие баллы. Использование порога vWF/ADAMTS13 $\geq 1,6$ показало наиболее высокую специфичность (лишь 8,3% ложноположительных случаев) и позволило обнаружить 70,8% истинно тромбогенных эпизодов, что свидетельствует о высокой чувствительности данного показателя.

Заключение. Шкалы Khorana, Vienna CATS и TiC-Onco обладают умеренной точностью в предсказании тромбозов у онкологических больных, что частично связано с тем, что они не учитывают индивидуальные особенности эндотелиальной дисфункции и/или переоценивают влияние «молчащих» генетических мутаций. Включение в алгоритм наблюдения оценки соотношения vWF/ADAMTS13, особенно при пороговом значении $\geq 1,6$, дает более четкую стратификацию риска ВТЭ и может служить приоритетным критерием для решения вопроса о профилактике тромбозов у пациенток с ЗНО женской репродуктивной системы и молочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

тромбоз, тромботические осложнения, рак яичников, рак молочной железы, аденокарцинома шейки матки, шкала Khorana, шкала Vienna CATS, шкала TiC-Onco, фактор фон Виллебранда, ADAMTS13, химиотерапия, факторы риска, стратификация

Для цитирования

Воробьев А.В., Солопова А.Г., Бицадзе В.О., Баева М.М., Соснягова М.Е., Галкин В.Н., Уткин Д.О., Макацария А.Д. Сравнение эффективности шкал Khorana, Vienna CATS, TiC-Onco и соотношения vWF/ADAMTS13 в выявлении высокого риска тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025; 18 (1): 71–79. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.308>.

Comparative estimation of the effectiveness of the Khorana, Vienna CATS, and TiC-Onco scores and the vWF/ADAMTS13 ratio in identifying a high risk of thrombotic complications in patients with malignant neoplasms

A.V. Vorobev¹, A.G. Solopova¹, V.O. Bitsadze¹, M.M. Baeva¹, M.E. Sosnyagova¹, V.N. Galkin², D.O. Utkin², A.D. Makatsariya¹

¹ Sechenov University (8 bldg 2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russian Federation)

² Yudin City Clinical Hospital (4 Kolomensky Dr., Moscow 115446, Russian Federation)

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

ABSTRACT

Objective: To compare the diagnostic accuracy of the Khorana, Vienna CATS, and TiC-Onco scores in assessing the risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with malignant neoplasms of the female reproductive system and mammary gland and to evaluate the prognostic role of the vWF/ADAMTS13 ratio in identifying groups with a high risk of thrombosis.

Material and methods. The study included 108 female patients with confirmed malignant neoplasms of the reproductive system and mammary gland (stages I–III), who were assessed for VTE risk using the Khorana, Vienna CATS, and TiC-Onco scores. In all the patients, the levels of von Willebrand factor (vWF) and a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) were measured followed by calculation of their ratio. According to the final points obtained by each score, the patients were classified into the subgroups of a high, medium, and low risk of thrombosis. Concurrently, the presence of earlier thrombosis was analyzed. The sensitivity and specificity of the identified threshold values were assessed.

Results. According to the Khorana score, 33 patients scored ≥ 3 points, of which 24 had thrombotic complications. The Vienna CATS score, due to the inclusion of the D-dimer level, demonstrated a slightly higher detection rate of true thrombogenic cases (54.2% instead of 50%); however, the performance of this score in differentiation between false positive and false negative cases was not always high. The TiC-Onco risk score, which includes genetic markers of thrombophilia, increased the proportion of high-risk detection in VTE patients (up to 64.6%), although increasing the proportion of false positive cases, i.e. patients without thrombosis who formally got high scores. The vWF/ADAMTS13 threshold ≥ 1.6 showed the highest specificity (only 8.3% of false positive cases) and detected 70.8% of truly thrombogenic episodes, which indicates a high sensitivity of this marker.

Conclusion. The Khorana, Vienna CATS, and TiC-Onco scores demonstrate moderate accuracy in predicting thrombosis in cancer patients, partly due to their inability to consider the individual characteristics of endothelial dysfunction and/or overestimation of the impact of “silent” genetic mutations. Inclusion of the vWF/ADAMTS13 ratio in the observation algorithm, particularly at a threshold value of ≥ 1.6 , provides for a clearer VTE risk stratification, thus showing promise as a priority criterion when deciding on antithrombotic therapy in patients with malignant neoplasms of the female reproductive system and mammary gland.

KEYWORDS

thrombosis, thrombotic complications, ovarian cancer, breast cancer, cervical adenocarcinoma, Khorana score, Vienna CATS score, TiC-Onco score, von Willebrand factor, ADAMTS13, chemotherapy, risk factors, risk stratification

For citation

Vorobev A.V., Solopova A.G., Bitsadze V.O., Baeva M.M., Sosnyagova M.E., Galkin V.N., Utkin D.O., Makatsariya A.D. Comparative estimation of the effectiveness of the Khorana, Vienna CATS, and TiC-Onco scores and the vWF/ADAMTS13 ratio in identifying a high risk of thrombotic complications in patients with malignant neoplasms. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (1): 71–79 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.308>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Онкологические заболевания ассоциируются с повышенным риском тромботических осложнений, что делает проблему его своевременной оценки особенно актуальной. Риск венозной тромбозии (ВТЭ) при злокачественных новообразованиях (ЗНО) возрастает в 4–7 раз по сравнению с общей популяцией, а проведение химиотерапии дополнительно увеличивает этот показатель до 5–8-кратного уровня [1–3].

В целом частота ВТЭ у онкологических больных достигает 5–20% в зависимости от типа и локализации опухоли, при этом рак поджелудочной железы ассоциирован с самым высоким риском, а рак шейки матки – с относительно низким [4, 5]. Подобные осложнения зачастую вынуждают прерывать химиотерапию, увеличивают вероятность кровотечений вследствие неоптимальной антикоагулянтной терапии и ухудшают прогноз, поэтому адекват-

ная стратификация по степени риска ВТЭ позволяет своевременно выявить пациентов, которым может понадобиться тромбопрофилактика [6].

Для систематизированной оценки риска у онкологических больных разрабатывались различные модели, включающие как клинические факторы, так и лабораторные показатели. Одной из наиболее широко применяемых систем является шкала Khorana, основанная на анализе локализации опухоли, гематологических показателей и индекса массы тела [7, 8]. Однако в некоторых исследованиях выявлено, что данная модель не всегда достаточно точно выявляет пациентов с повышенным риском ВТЭ и может недооценивать риск при многочисленных курсах химиотерапии. Это привело к появлению ряда модифицированных шкал, таких как CONKO и PROTECHT, где учитываются типы химиопрепаратов или функциональный статус пациента [9, 10], а также более сложных моделей (Vienna CATS) с включением лабораторных маркеров,

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- У онкологических больных риск венозных тромбозов (ВТЭ) значительно выше, особенно на фоне химиотерапии, что требует надежной стратификации риска для своевременной профилактики
- Существуют различные шкалы оценки риска ВТЭ (Khorana, Vienna CATS, TiC-Onco), однако их чувствительность и специфичность ограничены
- Шкала Khorana используется наиболее широко, но в ряде исследований показала ограниченную способность выявлять пациентов с высоким риском тромбозов, поскольку не учитывает биомаркеры и переоценивает роль общих клинических факторов, не отражая индивидуальные особенности коагуляции

Что нового дает статья?

- Показано, что дисбаланс между фактором фон Виллебранда (vWF) и активностью фермента ADAMTS13 следует рассматривать как патогенетически значимый механизм тромбообразования у онкологических пациентов
- Соотношение vWF/ADAMTS13 в значительной степени отражает степень нарушения регуляции гемостаза и может служить маркером претромботического состояния на фоне химиотерапии
- Включение генетических и биохимических маркеров в шкалу TiC-Onco улучшает чувствительность, но снижает специфичность из-за выявления «молчащих» форм тромбофилии

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Применение показателя vWF/ADAMTS13 в алгоритмах стратификации риска позволит точнее выявлять пациентов, действительно нуждающихся в тромбопрофилактике, и избежать неоправданного назначения антикоагулянтов
- Модификация существующих шкал с добавлением индивидуальных гемостатических параметров повысит точность оценки риска и обеспечит более персонализированный подход к профилактике ВТЭ
- Внедрение лабораторной оценки дисбаланса vWF и ADAMTS13 может расширить стандартный перечень обследований в процессе ведения онкологических больных с высоким риском тромбозов

Highlights

What is already known about the subject?

- Cancer patients show a high risk of venous thromboembolism (VTE), during chemotherapy in particular, which requires reliable risk stratification for timely prevention of thrombotic complications
- VTE risk is assessed using various scores, such as Khorana, Vienna CATS, and TiC-Onco, however, their sensitivity and specificity are limited
- Although the Khorana score has been extensively used, a number of studies showed its limited performance in identifying patients at a high risk of thrombosis. This score overestimates the role of general clinical factors while neglecting individual biomarkers and characteristics of coagulation

What are the new findings?

- It was shown that a mismatch between von Willebrand factor (vWF) and ADAMTS13 enzyme activity should be considered as a pathogenetically significant mechanism of thrombosis formation in cancer patients
- The vWF/ADAMTS13 ratio largely reflects the degree of hemostasis regulation disorder and can serve as a marker of prethrombotic state during chemotherapy
- Inclusion of genetic and biochemical markers in the TiC-Onco score improves its sensitivity but reduces its specificity due to the detection of "silent" forms of thrombophilia

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

- Inclusion of the vWF/ADAMTS13 ratio in risk stratification algorithms support a more accurate identification of patients requiring thromboprophylaxis, thus avoiding unnecessary prescription of anticoagulants
- Modification of the existing risk scores with the inclusion of individual hemostatic parameters will improve the accuracy of risk assessment and provide a more personalized approach to VTE prevention
- Implementation of laboratory assessment of imbalance between vWF and ADAMTS13 may extend the standard list of examinations in the management of cancer patients with a high risk of thrombosis

таких как D-димер и растворимый Р-селектин [11]. Существуют и другие подходы, например COMPASS-CAT и ONKOTEV, дополненные специфическими критериями (включая факторы сердечно-сосудистого риска и стадию заболевания) [12, 13]. Дополнительно следует отметить шкалу TiC-Onco, которая наряду с другими факторами включает анализ генетической тромбофилии [14].

Несмотря на это разнообразие, ни одна из существующих шкал не признана универсальной: они имеют различные пороги и чувствительность, зависящие от типа опухоли, метода оценки и используемых лабораторных тестов. Тем не менее накопленный опыт показывает, что систематический подход к оценке риска тромботических осложнений существенно помогает в профилактике и снижении летальности, а также в выборе оптимальной стратегии ведения онкологических больных. Кроме того, остается неизвестным, какая из этих шкал наиболее точно прогнозирует развитие ВТЭ у онкогинекологических пациенток. В связи с этим настоящее исследование направлено на сравнение диагностической точности утвержденных клиническими рекомендациями шкал риска ВТЭ у пациенток с ЗНО женской репродуктивной системы и молочных желез.

Цель – сравнить диагностическую точность шкал риска ВТЭ Khorana, Vienna CATS, TiC-Onco у пациенток с ЗНО женской репродуктивной системы и молочной железы и оценить прогностическую роль соотношения vWF/ADAMTS13 в выявлении групп с высоким риском тромбозов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Проведено двухэтапное (ретроспективный анализ + проспективное тестирование) неинтервенционное исследование. В выборку вошли 108 пациенток с ЗНО репродуктивной системы и молочных желез I–III стадий.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Использовали следующие критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- подтвержденный диагноз ЗНО (рак яичников, рак шейки матки – аденокарцинома цервикального канала, рак молочной железы) I–III стадий;
- наличие полного комплекса данных по ключевым лабораторным, инструментальным и клиническим параметрам;
- добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- отсутствие полной информации о динамике заболевания или о факте тромботических осложнений в анамнезе;
- наличие онкогинекологической патологии за пределами заявленных нозологических форм;
- отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Группы пациенток / Patient groups

Основная группа (n=48) состояла из женщин, у которых на фоне противоопухолевого лечения были зарегистрированы тромботические осложнения: рак яичников (23 случая), аденокарцинома шейки матки (11) и рак молочной железы (14).

Группа сравнения (n=60) включала пациенток без тромботических событий, сопоставимых по основным характеристикам: рак яичников (20 случаев), аденокарцинома шейки матки (20) и рак молочной железы (20).

Стадия заболевания, возраст, вид проводимой терапии в группах были сопоставимы.

Критерии оценки риска ВТЭ / VTE risk assessment criteria

Ретроспективная стратификация по степени риска ВТЭ осуществлялась по шкалам Khorana, Vienna CATS (за исключением оценки уровня Р-селектина), TiC-Onco.

Дополнительным критерием был расчет соотношения фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) и фермента «дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1-го типа, член 13» (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, ADAMTS13).

Лабораторные исследования / Laboratory tests

У всех пациенток проводили лабораторные измерения ключевых показателей гемостаза. Забор венозной крови осуществляли вакуумными системами с цитратом натрия (0,109 моль/л, 3,2%) при строгом соблюдении соотношения крови и антикоагулянта 9:1.

Уровень D-димера определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), при этом референсные значения для здоровых лиц составляли менее 550 мкг FEU/л.

Для оценки системы гемостаза исследовали следующие параметры. Активность металлопротеиназы ADAMTS13 определяли с использованием набора Technozym® ADAMTS-13 Activity ELISA (Technoclone GmbH, Австрия), нормальные показатели активности находились в диапазоне 0,5–1,6 МЕ/мл, а концентрации – 410–1410 МЕ/л. Количественное содержание vWF устанавливали методом ИФА с использованием набора Technozym® (Technoclone GmbH, Австрия), при этом нормальные значения варьировались от 500 до 2000 МЕ/л. Дополнительно рассчитывали соотношение vWF/ADAMTS13 как важный интегральный показатель состояния системы гемостаза.

Проводили молекулярно-генетический анализ наследственных форм тромбофилии, включающий определение мутаций фактора V Лейдена (гомо- и гетерозиготные варианты), полиморфизмов гена *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктазы) в обеих формах носительства, исследование мутаций гена протромбина, а также изучение генетических вариантов тромбоцитарных гликопротеинов и ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1). Генетическое тестирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием амплификатора Mastercycler (Eppendorf, Германия).

Статистический анализ / Statistical analysis

Данные пациенток вносили в электронную таблицу Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США). Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США). Статистический анализ включал расчет описательных статистик: абсолютные и процентные значения, средняя величина (M) и среднеквадратическое отклонение (σ). Для проверки статистической значимости факторов с учетом небольшого объема выборки использовали U-критерий Манна-Уитни (с проверкой нормальности распределения по критерию Шапиро-Уилка): значение $p < 0,05$ свидетельствовало о наличии статистически значимых различий, $p > 0,05$ – об отсутствии статистических различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Оценка риска ВТЭ / VTE risk assessment

Шкала Khorana

Из 108 пациенток 33 набрали по шкале Khorana ≥ 3 баллов: 24 (50,0%) женщины из группы тромботических осложнений и 11 (18,3%) больных, у которых тромбоз не развился. Еще 48 пациенток отнесены к категории 1–2 баллов: 19 (39,6%) из них перенесли тромбоз, у 29 (48,4%) подобных эпизодов не зафиксировано. У 25 женщин итоговый счет по шкале Khorana составил 0 баллов, и в этой подгруппе у 5 (10,4%) пациенток возникли тромботические события, тогда как у 20 (33,3%) тромбозов не наблюдалось (табл. 1).

Таким образом, шкала Khorana при ретроспективной оценке продемонстрировала не очень высокую выявляемость потенциальных кандидатов, нуждающихся в профилактике ВТЭ.

Шкала Vienna CATS

Среди 48 пациенток, у которых развились тромботические осложнения, 26 (54,2%) были отнесены к подгруппе высокого риска по шкале Vienna CATS, у 18 (37,5%) женщин выявлен средний риск ВТЭ, а у 4 (8,3%) – низкий. В группе из 60 пациенток, у которых тромбозов не возникло, 8 (13,4%) имели показатель высокого риска ВТЭ, 26 (43,3%) – среднего, 26 (43,3%) – низкого (табл. 2).

Более высокая точность шкалы Vienna CATS объясняется тем, что в ее расчет включен уровень D-димера, который у онкологических пациентов демонстрирует тесную связь с претромботическим состоянием. Повышенные показатели D-димера сигнализируют об активной коагуляции и фибринолизе, что непосредственно отражает повышенный риск развития тромбозов и позволяет эффективнее выявлять больных, которые действительно нуждаются в профилактике или более пристальном наблюдении. Однако достоверных различий в стратификации пациенток по риску тромбозов по шкале Vienna CATS (как и по шкале Khorana) продемонстрировано не было.

Шкала TiC-Onco

По шкале TiC-Onco, дополнительно учитывающей наличие генетической тромбофилии, но не принимающей во внимание

Таблица 1. Стратификация рисков венозной тромбоземболии (ВТЭ) по шкале Khorana, n (%)

Table 1. Venous thromboembolism (VTE) risk stratification using the Khorana score, n (%)

Группа / Group	Баллы по шкале Khorana / Khorana score points			Всего / Total
	≥ 3	1–2	0	
Пациентки с ВТЭ / VTE patients	24 (50,0)	19 (39,6)	5 (10,4)	48 (100,0)
Пациентки без ВТЭ / Non-VTE patients	11 (18,3)	29 (48,4)	20 (33,3)	60 (100,0)

Таблица 2. Стратификация рисков венозной тромбоземболии (ВТЭ) по шкале Vienna CATS, n (%)

Table 2. Venous thromboembolism (VTE) risk stratification using the Vienna CATS score, n (%)

Группа / Group	Риск по шкале Vienna CATS / Vienna CATS risk			Всего / Total
	Высокий / High	Средний / Medium	Низкий / Low	
Пациентки с ВТЭ / VTE patients	26 (54,2)	18 (37,5)	4 (8,3)	48 (100,0)
Пациентки без ВТЭ / Non-VTE patients	8 (13,4)	26 (43,3)	26 (43,3)	60 (100,0)

уровень Р-селектина, среди 48 пациенток, у которых отмечены тромботические осложнения, 31 (64,6%) оказались в подгруппе высокого риска, 14 (29,2%) – среднего, 3 (6,2%) – низкого. В группе из 60 женщин, у которых тромбозы не развились, к категории с высокими показателями риска отнесены 13 (21,7%), тогда как в подгруппу среднего риска попали 33 (55,0%), а 14 пациенток (23,3%) сохранили низкие показатели риска тромбообразования (табл. 3).

Степень совпадения высокого риска в группе пациенток с ВТЭ оказалась достоверно ($p < 0,05$) выше, поскольку шкала TiC-Onco включает в расчет не только клинические параметры и базовые лабораторные данные, но и дополнительные генетические маркеры тромбофилии, а также особенности противоопухолевого лечения. Такой более расширенный подход позволяет точнее выделять пациентов с истинно высоким протромботическим потенциалом. Однако даже в рамках расширенной TiC-Onco, которая учитывает большее число параметров, сохраняются ограничения: не все генетические или молекулярные факторы риска возможно выявить, режимы химиотерапии и особенности самих опухолей существенно варьируются. Все эти факторы затрудняют точное разделение на категории риска даже при учете дополнительной информации, такой как выявление генетических мутаций.

Одним из существенных недостатков шкалы TiC-Onco является то, что она придает большое значение генетическим маркерам тромбофилии, которые далеко не всегда клинически реализуются у онкологических пациентов. Наличие тех или иных мутаций (например, фактор V Лейдена или протромбин G20210A, особенно гетерозиготные формы), выявленных лабораторно, автоматически повышает суммарный балл шкалы, даже если у конкретного пациента фактически никогда не развивались и не разовьются тромботические осложнения. В итоге часть больных с «молчащими» мутациями попадает в категорию среднего или даже высокого риска, что снижает специфичность шкалы, искусственно увеличивая число переоцененных случаев. Такой подход повышает чувствительность, однако может приводить к избыточной настороженности в отношении тромбопрофилактики у тех, кто, несмотря на наличие предрасполагающих генетических факторов, не склонен к реальным тромботическим событиям.

В многоцентровом проспективном исследовании с участием 876 онкологических пациентов, получающих химиотерапию, была проведена сравнительная оценка прогностической эффективности четырех шкал риска венозной тромбоземболии: Khorana, Vienna CATS, PROTECHT и CONKO [15]. По шкале Khorana к категории высокого риска было отнесено 13% больных, однако частота ВТЭ в этой подгруппе составила лишь 6,5%. По шкале Vienna CATS были продемонстрированы незначительно лучшие показатели: в подгруппу высокого риска вошли 27% пациентов, частота ВТЭ составила 9,1%. Наилучшие результаты были зафиксированы при использовании шкалы PROTECHT, где в категорию высокого риска вошли 35% больных, частота ВТЭ достигла 9,6%, в то время как шкала CONKO, напротив, продемонстрировала наихудшую прогностическую точность: 15% больных были отнесены к высокому риску, частота тромбозов составила 7,1%. Наиболее информативным предиктором в составе моделей оказался уровень D-димера, тогда как показатели, включенные в шкалу Khorana (гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, индекс массы тела), не продемонстрировали значимой прогностической ценности в многофакторной модели [15].

Достаточно большое количество отечественных публикаций последних лет посвящено роли ADAMTS13 в формировании «патологического порочного круга» иммунного тромбоза и изучению взаимодействия vWF/ADAMTS13 [16–22]. При этом данные по выявлению наиболее прогностически значимых параметров, учитываемых в различных шкалах оценки тромботического риска, гораздо более ограничены и не включают результаты сравнительных исследований. Так, в работе Е.В. Плоховой и Д.П. Дундуа [23] представлена систематическая оценка факторов риска тромбоза у онкологических больных, а также рассмотрены существующие модели прогнозирования ВТЭ, включая шкалы Khorana, Vienna CATS и CONKO. Эти данные подтверждают и наши выводы о необходимости пересмотра и дополнения существующих шкал за счет интеграции лабораторных и молекулярных маркеров.

В публикации Ю.А. Федоткиной и Е.П. Панченко [24] также делается вывод, что, несмотря на формальную валидацию шкалы Khorana и ее широкое применение, современные данные указывают на необходимость ее пересмотра и дополнения более чувствительными параметрами, включая молекулярные и био-

Таблица 3. Стратификация рисков венозной тромбоземболии (ВТЭ) по шкале TiC-Onco, n (%)

Table 3. Venous thromboembolism (VTE) risk stratification using the TiC-Onco score, n (%)

Группа / Group	Риск по шкале TiC-Onco / TiC-Onco risk			Всего / Total
	Высокий / High	Средний / Medium	Низкий / Low	
Пациентки с ВТЭ / VTE patients	31 (64,6)	14 (29,2)	3 (6,2)	48 (100,0)
Пациентки без ВТЭ / Non-VTE patients	13 (21,7)	33 (55,0)	14 (23,3)	60 (100,0)

химические маркеры, для повышения точности стратификации риска у онкологических пациентов, получающих химиотерапию.

Наиболее полный анализ прогностических шкал представлен в исследовании Е.В. Слуханчук и др. [25], где также указывается на то, что шкала Khorana не учитывает многие молекулярные маркеры, отражающие реальный протромботический статус. Более точной считается модель Vienna CATS, в которую дополнительно включены уровень D-димера ($\geq 1,44$ мг/л) и растворимого Р-селектина ($>53,1$ нг/л), однако доступность этих анализов остается ограниченной в рутинной клинической практике. Также и в рамках нашей работы не удалось оценить прогностическую значимость уровня Р-селектина. В то же время шкалы TiC-Onco и COMPASS базируются на генетических, анатомических и фармакологических особенностях опухолевого процесса. В частности, TiC-Onco учитывает мутации в генах *F5*, *F13* и *SERPINA10*, а также индекс массы тела >25 кг/м² и отягощенный ВТЭ-анамнез. Авторы подчеркивают, что большинство шкал, включая Khorana и ее производные, ориентированы на универсальные показатели и игнорируют молекулярные механизмы тромбогенеза, такие как экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками, гиперэкспрессия PAI-1, формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек, роль подопланина и микрочастиц, что может быть предметом дальнейших сравнительных исследований [25].

Оценка соотношения vWF/ADAMTS13 // vWF/ADAMTS13 ratio assessment

С учетом обозначенных выше ограничений различных шкал оценки риска тромбозов нами была высказана гипотеза, что соотношение vWF/ADAMTS13 может быть дополнительным критерием стратификации пациентов по группам риска.

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое увеличение соотношения vWF/ADAMTS13 у пациенток с тромботическими осложнениями в анамнезе по сравнению с группой сравнения. Наибольшие значения данного показателя зафиксированы у больных раком яичников ($1,59 \pm 0,21$), что достоверно ($p < 0,01$) превышало показатели группы сравнения ($1,02 \pm 0,15$). Схожая динамика наблюдалась у пациенток с раком молочной железы, где среднее значение соотношения составило $1,52 \pm 0,19$, демонстрируя статистически значимые различия ($p < 0,01$) с группой сравнения ($0,93 \pm 0,12$). У больных раком шейки матки различия были менее выраженными, однако сохранялась статистически значимая разница ($p < 0,01$) между основной группой ($1,34 \pm 0,17$) и группой сравнения ($0,84 \pm 0,11$).

Полученные данные свидетельствуют о существенной роли дисбаланса в системе vWF/ADAMTS13 в патогенезе тромботических осложнений у онкологических больных, причем степень этого дисбаланса варьируется в зависимости от нозологической формы заболевания. Особенно выраженные изменения отмечались при гормонозависимых опухолях (рак яичников и молочной железы), что может отражать дополнительные патогенетические механизмы тромбозов у данной категории пациенток.

На фоне химиотерапевтического лечения выявлено значительное повышение соотношения vWF/ADAMTS13, особенно выраженное у пациенток с предшествующими тромботическими эпизодами. У больных раком яичников среднее значение этого показателя достигло $2,04 \pm 0,31$, что статистически значимо ($p < 0,01$) превышало аналогичные параметры в группе сравнения ($1,13 \pm 0,18$). Подобная динамика отмечена у пациенток с раком молочной железы, у которых соотношение составило $1,84 \pm 0,27$, демонстрируя достоверные различия ($p < 0,01$) с показателями группы сравнения ($1,06 \pm 0,15$). В случае рака шейки матки изменения были менее выраженными,

но сохраняли статистическую значимость ($p < 0,05$) при сравнении группы женщин с анамнезом ВТЭ ($1,65 \pm 0,24$) и неосложненным анамнезом ($1,02 \pm 0,14$).

Данные результаты свидетельствуют о существенных нарушениях в системе гемостаза у онкологических больных, получающих химиотерапию, которые проявляются комплексом изменений: снижением уровня и активности ADAMTS13 и значительным ростом концентрации vWF, что особенно выражено у пациенток с тромботическими осложнениями в анамнезе и варьируется в зависимости от локализации опухолевого процесса.

Совокупность представленных данных указывает на то, что соотношение vWF/ADAMTS13 отражает более тонкую взаимосвязь между запуском прокоагуляционных реакций и их естественной регуляцией, делая этот показатель более чувствительным к реальным сдвигам в сторону гиперкоагуляции, чем стандартные шкалы оценки риска ВТЭ. Во-первых, повышение уровня vWF сопровождается ростом тромбообразования, но только при условии, что активность ADAMTS13, расщепляющего сверхбольшие мультимеры vWF, снижается или оказывается недостаточной. Во-вторых, результаты показывают, что именно динамика vWF/ADAMTS13 наиболее тесно коррелирует с наступившими клиническими осложнениями: если после химиотерапии этот индекс поднимается выше пороговых значений ($1,5-1,6$), риск тромбоза возрастает весьма существенно. В-третьих, простая стратификация по генетическим или клиническим факторам (как в шкалах Khorana или TiC-Onco) не всегда дает надежную картину реальной коагуляционной активности, поскольку многие мутации «молчат» или проявляют себя косвенно, а классические лабораторные параметры (например, число тромбоцитов) могут колебаться под влиянием химиотерапии и не всегда прямо указывают на протромботическое состояние. В то же время рост соотношения vWF/ADAMTS13, зафиксированный в исследуемой группе, указывает на нехватку компенсаторных механизмов и с более высокой точностью позволяет отделить больных, реально нуждающихся в антикоагулянтной профилактике. Такой сдвиг (дисбаланс между уровнем vWF и функционально доступным ADAMTS13) напрямую свидетельствует об угрозе формирования тромбов именно в тот период, когда химиотерапия дополнительно повреждает эндотелий и нарушает гемостаз (табл. 4).

Исходя из представленных данных, при выборе порога vWF/ADAMTS13 $\geq 1,6$ для выявления высокого риска тромбозов среди онкологических пациенток вероятность ложноположительных результатов оказывается существенно ниже, чем при использовании рассмотренных шкал (Khorana, Vienna CATS, TiC-Onco). У 48 больных с тромботическими осложнениями 34 (70,8%) превышали указанный порог, тогда как в группе без тромбозов из 60 женщин подобное соотношение определялось лишь у 5 (8,3%). Сравнительно невысокая доля ложно выделенных пациенток (8,3%) свидетельствует о высоком уровне специфичности критерия $\geq 1,6$, а охват 70,8% среди реальных случаев ВТЭ говорит о достаточной чувствительности. Таким образом, гипотеза состоит в том, что использование именно этого порогового значения vWF/ADAMTS13 позволяет более четко стратифицировать больных на категории высокого и невысокого риска ВТЭ по сравнению с суммарными шкалами, которые учитывают генетические или клинико-лабораторные факторы, но могут давать больший процент ложных как положительных (особенно в случае шкалы TiC-Onco), так и отрицательных (шкалы Khorana, Vienna CATS) результатов.

В рамках анализа прогностического значения уровней vWF и ADAMTS13 среди 795 пациентов, включенных в исследование

Таблица 4. Стратификация рисков венозной тромбоземболии (ВТЭ) в зависимости от соотношения vWF/ADAMTS13, n (%)

Table 4. Venous thromboembolism (VTE) risk stratification according to the vWF/ADAMTS13 ratio, n (%)

Группа / Group	Соотношение vWF/ADAMTS13 // vWF/ADAMTS13 ratio			Всего / Total
	≥1,6	1,5-1,6	<1,5	
Пациентки с ВТЭ / VTE patients	34 (70,8)	8 (16,7)	6 (12,5)	48 (100,0)
Пациентки без ВТЭ / Non-VTE patients	5 (8,3)	21 (35,0)	34 (56,7)	60 (100,0)

CATS [16], было установлено, что высокий уровень vWF (>75-го перцентиля) ассоциировался с 3-кратным увеличением риска ВТЭ по сравнению с низкими значениями (<25-го перцентиля), а при снижении соотношения ADAMTS13/vWF до <25-го перцентиля риск ВТЭ возрастал почти в 4 раза по сравнению с пациентами с показателем >75-го перцентиля (10,7% против 2,6% случаев ВТЭ соответственно). При этом было выявлено, что сама по себе активность ADAMTS13 не имела статистически значимой связи с риском тромбозов (отношение рисков (ОР) 1,09; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,35), в отличие от vWF (ОР 1,56; 95% ДИ 1,13–2,16) и ADAMTS13/vWF (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,96). Данное исследование впервые в клинических условиях показало, что ни одна из классических шкал, в т.ч. Khorana, не была включена в итоговые модели как достоверный прогностический инструмент, тогда как лабораторные маркеры, особенно соотношение ADAMTS13/vWF, продемонстрировали более высокую точность с точки зрения как стратификации риска ВТЭ, так и прогнозирования выживаемости [26].

В исследовании, проведенном с участием 160 онкологических больных (20 случаев ВТЭ и 140 контрольных пациентов без ВТЭ, сопоставленных по полу, возрасту, типу и стадии опухоли), была изучена прогностическая ценность уровня vWF, активности ADAMTS13, а также традиционных шкал Khorana и Vienna CATS [27]. Шкала Khorana не продемонстрировала различий между группами: 10,5% пациентов с ВТЭ и 10,9% без ВТЭ имели высокий риск, а большинство случаев ВТЭ (63,1%) наблюдались в промежуточной группе риска (95% ДИ 0,34–0,65). Шкала Vienna CATS показала несколько лучшую дискриминационную способность: 53% пациентов с ВТЭ и 35,2% без ВТЭ были отнесены к категории высокого риска, площадь под кривой (англ. area under curve, AUC) составила 0,56 (95% ДИ 0,39–0,72), однако различия оставались статистически незначимыми. В то же время уровень vWF оказался достоверно выше у пациентов с ВТЭ по сравнению с контрольной группой (326±185 против 242±158 МЕд/мл; $p=0,02$), а при пороговом значении >290 МЕд/мл вероятность развития ВТЭ возрастала в 4,3 раза (ОР 4,3; 95% ДИ 1,6–11,7). При добавлении биомаркеров (ADAMTS13 и протромбин F1+2) в модели, основанные на шкалах Khorana и Vienna CATS, их прогностическая точность значительно возрастала: AUC для Vienna CATS увеличивалась до 0,71 (95% ДИ 0,56–0,85), а ОР в многофакторной модели достигал 5,8 (95% ДИ 1,4–28,2; $p<0,05$) для ADAMTS13 и 4,0 (95% ДИ 1,2–15,5; $p<0,05$) для F1+2. Таким образом, классические клинические шкалы (включая расширенные) оказались недостаточно чувствительными в реальной практике, тогда как лабораторные параметры, особенно уровень vWF и активность ADAMTS13, существенно улучшили способность предсказания ВТЭ, подтверждая важность оценки гемостатического баланса в прогнозировании тромбозов у онкологических больных [27].

В совокупности это делает соотношение vWF/ADAMTS13 потенциально одним из наиболее точных и патогенетически обоснованных показателей для прогнозирования и динамической оценки тромботических осложнений у онкологических пациентов. Показатель vWF/ADAMTS13 может служить значимым маркером оценки состояния системы гемостаза, отражая баланс между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами. Он интегрирует два важнейших компонента: фермент ADAMTS13, ответственный за протеолиз высокомолекулярных мультимеров vWF, и сам vWF – ключевой белок, опосредующий адгезию тромбоцитов к субэндотелию. Дисбаланс в системе vWF/ADAMTS13 свидетельствует о нарушении регуляции тромбообразования, причем снижение активности ADAMTS13 приводит к аккумуляции ультракрупных мультимеров vWF, обладающих выраженной прокоагулянтной активностью. Одновременное повышение уровня vWF ассоциировано с неблагоприятными клиническими исходами, включая рецидивирующие тромботические события, прогрессирование злокачественного процесса и увеличение летальности. В противоположность этому преобладание активности ADAMTS13 способствует поддержанию адекватного гемостатического баланса и коррелирует с более благоприятным прогнозом у онкологических пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Результаты проведенного исследования демонстрируют лишь частичную точность шкал Khorana, Vienna CATS, Tlc-Opco в части прогнозирования риска тромботических осложнений у онкологических больных: они не всегда позволяют четко дифференцировать пациентов, которым необходима профилактика тромбоза, от больных с низкой вероятностью развития ВТЭ.

В то же время выявленный рост соотношения vWF/ADAMTS13 показывает более тесную связь с фактическими тромботическими событиями и при пороге ≥1,6 обеспечивает высокую специфичность, что свидетельствует о его патогенетической значимости. Дисбаланс между уровнем vWF и активностью ADAMTS13 отражает реальное усиление прокоагулянтных механизмов, особенно на фоне химиотерапевтического воздействия и сопутствующей эндотелиальной дисфункции.

В свете полученных данных соотношение vWF/ADAMTS13 может рассматриваться как дополнительный или даже приоритетный критерий для стратификации онкологических больных по риску тромботических осложнений. Его включение в практику позволит более персонализированно назначать тромбопрофилактику тем пациентам, у которых вероятность ВТЭ действительно высока, и при этом избежать избыточного назначения антикоагулянтов в случаях, когда генетическая предрасположенность либо лабораторные отклонения не реализуются в клинически значимый тромбоз.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 03.02.2025 В доработанном виде: 27.02.2025 Принята к печати: 24.03.2025 Опубликована: 31.03.2025	Received: 03.02.2025 Revision received: 27.02.2025 Accepted: 24.03.2025 Published: 31.03.2025
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Согласие пациентов	Patient consent
Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и отбор биоматериала для анализа	All patients signed voluntary informed consent for participation in the study and collection of biomaterial for analysis
Этические аспекты	Ethics declarations
Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям, а также сопоставимым нормам этики. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 34-20 от 09.12.2020 г.)	All procedures performed in this study complied with the ethical standards of the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent amendments, as well as comparable ethical standards. The study design was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University (Protocol No. 34-20 dated December 9, 2020)
Раскрытие данных	Data sharing
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, все данные об отдельных участниках, собранные в ходе испытания, после деидентификации будут доступны исследователям, чье предполагаемое использование данных было одобрено назначенным для этой цели независимым комитетом по рассмотрению («обученный посредник»), для метаанализа спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным	The study protocol, statistical analysis plan, principles of analysis, and all individual participant data collected during the study will be made available after de-identification to investigators whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee appointed for this purpose ("trained facilitator"), for meta-analysis 3 months and up to 5 years after publication of the article. Individuals requesting data will be required 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 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 LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mahé I., Benarroch S., Djennaoui S., et al. Cancer-associated thrombosis: what is new? *Curr Opin Oncol.* 2025; 37 (2): 150–7. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000001125>.

2. Falanga A., Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost.* 2023; 21 (6): 1397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.02.029>.

3. Farge D., Frere C., Connors J.M., et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022; 23 (7): e334–47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).

4. Mahajan A., Brunson A., Adesina O., et al. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Adv.* 2022; 6 (1): 307–20. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005590>.

5. Kim A.S., Khorana A.A., McCrae K.R. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res.* 2020; 225: 33–53. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.012>.

6. Farge D., Le Maignan C., Doucet L., Frere C. Women, thrombosis, and cancer. *Thromb Res.* 2019; 181 (Suppl. 1): S47–53. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30367-6).

7. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated

thrombosis. *Blood.* 2008; 111 (10): 4902–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.

8. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A., et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers.* 2022; 8 (1): 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>.

9. Pelzer U., Sinn M., Stieler J., Riess H. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013; 138 (41): 2084–8. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349608>.

10. Verso M., Agnelli G., Barni S., et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med.* 2012; 7 (3): 291–2. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>.

11. Ay C., Dunkler D., Marosi C., et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010; 116 (24): 5377–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>.

12. Gerotziakas G.T., Taher A., Abdel-Razek H., et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist.* 2017; 22 (10): 1222–31. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0414>.

13. Cella C.A., Di Minno G., Carlomagno C., et al. Preventing venous

- thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV study. *Oncologist*. 2017; 22 (5): 601–8. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0246>.
14. 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>.
15. 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>.
16. Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р., Цибизова В.И. Коррекция гемостаза в лечении и реабилитации пациентов с COVID-19. *Реабилитология*. 2023; 1 (1): 49–59. <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2023.3>.
- Grigoreva K.N., Gashimova N.R., Tsibizova V.I. Hemostasis correction in the treatment and rehabilitation of COVID-19 patients. *Reabilitologia / Journal of Medical Rehabilitation*. 2023; 1 (1): 49–59 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2023.3>.
17. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Гри Ж. и др. Патогенетическое и прогностическое значение воспаления и нарушений в оси ADAMTS-13/vWF у больных тяжелой формой COVID-19. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (3): 228–43. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.327>.
- Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., 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 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.327>.
18. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Солопова А.Г. и др. Иммунотромбоз у онкологических больных: вклад внеклеточных ловушек нейтрофилов, ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (6): 648–63. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.364>.
- Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Solopova A.G., et al. Immuno-thrombosis in cancer patients: contribution of neutrophil extracellular traps, ADAMTS-13 and von Willebrand factor. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16 (6): 648–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.364>.
19. Гашимова Н.Р., Григорьева К.Н., Бицадзе В.О. и др. Клиническое значение определения ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда у беременных после перенесенного COVID-19. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17 (1): 8–17. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.386>.
- Gashimova N.R., Grigoreva K.N., Bitsadze V.O., et al. Clinical significance of assessing ADAMTS-13 and von Willebrand factor level in COVID-19 convalescent pregnant women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17 (1): 8–17. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.386>.
20. Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О. и др. Функционирование оси ADAMTS-13/vWF и ее клиническое значение. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17 (1): 127–37. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388>.
- Grigoreva K.N., Gashimova N.R., Bitsadze V.O., et al. Functioning of the ADAMTS-13/vWF axis and its clinical significance. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17 (1): 127–37 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388>.
21. Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О. и др. Клиническое значение состояния оси ADAMTS-13/vWF у беременных в различные trimestры гестации. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17 (2): 221–30. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.405>.
- Grigoreva K.N., Gashimova N.R., Bitsadze V.O., et al. Clinical significance of ADAMTS-13/vWF axis in pregnant women at different trimesters of gestation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17 (2): 221–30. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.405>.
22. Антонова А.С., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О. и др. Генетическая тромбофилия и антифосфолипидные антитела у женщин с ранней и поздней преэклампсией: ретроспективное когортное исследование. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2025; 19 (1): 14–25. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.586>.
- Antonova A.S., Khizroeva J.Kh., Bitsadze V.O., et al. Genetic thrombophilia and antiphospholipid antibodies in women with early and late preeclampsia: a retrospective cohort study. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025; 19 (1): 14–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.586>.
23. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Проблема тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями. *Кардиология*. 2018; 58 (9S): 19–28. <https://doi.org/10.18087/cardio.2523>.
- Plokhova E.V., Dundua D.P. Thrombosis in patients with malignancy. *Kardiologiia*. 2018; 58 (9S): 19–28 (in Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2523>.
24. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Профилактика венозных тромбозомических осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксана. *Атеротромбоз*. 2019; 2: 46–54. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-2-46-54>.
- Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active oncological disease, receiving medical anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. Role of apixaban. *Aterotromboz / Atherothrombosis*. 2019; 2: 46–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-2-46-54>.
25. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Тянь А.Г. и др. Факторы риска тромбозов у онкологических больных. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; 76 (5): 465–75. <https://doi.org/10.15690/vramn1459>.
- Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Tyan A.G., et al. Risk factors in cancer patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021; 76 (5): 465–75 (in Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1459>.
26. 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>.
27. 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>.

Сведения об авторах / About the authors

Воробьев Александр Викторович, к.м.н., доцент / Alexander V. Vorobev, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. WoS ResearcherID: ID: F-8804-2017. Scopus Author ID: 57191966265. eLibrary SPIN-code: 5806-7062. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Солопова Антонина Григорьевна, д.м.н., проф. / Antonina G. Solopova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. WoS ResearcherID: Q-1385-2015. Scopus Author ID: 6505479504. eLibrary SPIN-code: 5278-0465.

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., проф., проф. РАН / Victoria O. Bitsadze, Dr. Sci. Med., Prof., Prof. of RAS – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. WoS ResearcherID: F-8409-2017. Scopus Author ID: 6506003478. eLibrary SPIN-code: 5930-0859.

Баева Маргарита Максимовна / Margarita M. Baeva – ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8803-4990>.

Соснягова Мария Евгеньевна / Maria E. Sosnyagova – ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1163-4769>.

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф. / Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>. eLibrary SPIN-code: 3148-4843.

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

Макацария Александр Давидович, д.м.н., проф., акад. РАН / Alexander D. Makatsariya, Dr. Sci. Med., Prof., Member of RAS – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. WoS ResearcherID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 57222220144. eLibrary SPIN-code: 7538-2966.