

ВЛИЯНИЕ ГИДРОДИНАМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА БАЛАНС СИСТЕМЫ «ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА – ADAMTS13» У БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Токмакова К.А.*¹, Шилкин Д.Н., Самуилова Д.Ш., Жемарина И.Б., Купряшов А.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца (ВПС) у детей сопряжено с высокой частотой тромботических осложнений. Нарушение соотношения активности фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) и ADAMTS13 является одним из компонентов изменений системы гемостаза.

Цель — изучить изменения в системе «vWF — ADAMTS13» у больных ВПС обструктивного типа.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное когортное исследование включены 18 новорожденных с врожденным клапанным стенозом аорты и изолированной коарктацией аорты. У всех больных выполнено определение активности vWF и ADAMTS13, оценена динамика образования фибрина и генерации тромбина. Изучали связь гемодинамических параметров и числа Рейнольдса с лабораторными показателями системы свертывания крови до коррекции врожденного порока сердца.

Результаты. Активность vWF варьировала от 32,1 до 242,0 %. Распределение активности ADAMTS13 варьировало от 0,83 до 1,56 МЕ/мл. Значения активности vWF коррелировали со средним объемом тромбоцитов, начальной и стационарной скоростью роста фибринового сгустка, а также его размером, временем достижения пика тромбина (отрицательная корреляция) и скоростью распространения тромбина. Значения активности ADAMTS13 коррелировали с диаметром фиброзного кольца аортального клапана, диаметром дуги аорты и ее перешейка, числом Рейнольдса, а также задержкой роста фибринового сгустка. В рамках одновариантного регрессионного анализа прогностической ценностью в отношении активности ADAMTS13 обладал размер аортального клапана ($\beta = 0,540$, $p = 0,021$) и диаметр аорты в области перешейка ($\beta = 0,909$, $p = 0,001$). Число Рейнольдса позволяло предсказывать отношение vWF/ADAMTS13 ($\beta = -0,529$, $p = 0,024$). Отношение количества тромбоцитов к активности vWF позволяет удовлетворительно предсказывать V_i более 56 мкм/мин (AUC = 0,810 (95 % доверительный интервал 0,605–1,014), $p = 0,003$, точка отсечения 6,44).

Заключение. Активность ADAMTS13 увеличивается по мере нарастания напряжения сдвига, а динамика образования фибрина зависит от активности vWF. В системе vWF/ADAMTS13 можно выделить два состояния, характеризующиеся увеличением активности ингибитора и его истощением с возрастанием активности vWF. Отношение количества тромбоцитов к активности vWF позволяет прогнозировать возникновение протромботических состояний у больных с обструктивными формами ВПС, что позволяет рекомендовать мониторинг данного соотношения у детей первых месяцев жизни.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, ADAMTS13, тромбозы, врожденные пороки сердца.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках прикладной научно-исследовательской работы «Механизмы, предикторы, критерии диагностики, методы профилактики и лечения тромбозов у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца» (номер реестровой записи № 122041100127–5).

Для цитирования: Токмакова К.А., Шилкин Д.Н., Самуилова Д.Ш., Жемарина И.Б., Купряшов А.А. Влияние гидродинамических факторов на баланс системы «фактор фон Виллебранда — ADAMTS13» у больных врожденными пороками сердца. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(3):356–366. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-356-366>

THE INFLUENCE OF HYDRODYNAMIC FACTORS ON THE BALANCE OF THE VON WILLEBRAND FACTOR – ADAMTS13 SYSTEM IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASES

Tokmakova K.A.*[†], Shilkin D.N., Samuilova D.Sh., Zhemarina I.B., Kupryashov A.A.

Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Surgical treatment of congenital heart defects in children is associated with a high incidence of early thrombotic complications. Violation of the ratio of von Willebrand factor (vWF) and ADAMTS13 metalloproteinase activity is one of the components of changes in the hemostasis system.

Aim: to study changes in the vWF-ADAMTS13 system in patients with obstructive congenital heart defects.

Materials and methods. The prospective observational cohort study included 18 newborns with isolated obstructive CHD (congenital valvular aortic stenosis, isolated coarctation of the aorta). The activity of vWF and ADAMTS13 was determined in all patients, and the dynamics of fibrin formation and thrombin generation were evaluated. The relationship between hemodynamic parameters and the Reynolds number with laboratory parameters of the blood coagulation system before correction of congenital heart defects was studied.

Results. The activity of von Willebrand factor varied from 32.1 to 242.0 %. The distribution of ADAMTS13 activity ranged from 0.83 to 1.56 IU/ml. The values of von Willebrand factor activity correlated with the average platelet volume, the initial and steady-state growth rate of the fibrin clot, as well as its size, the time to reach the peak of thrombin (negative correlation) and the rate of thrombin propagation. ADAMTS13 activity values correlated with the aortic valve annulus diameter, aortic arch and isthmus diameter, Reynolds number, and fibrin clot growth retardation.

In a univariate regression analysis, aortic valve size ($\beta = 0.540$, $p = 0.021$) and aortic isthmus diameter ($\beta = 0.909$, $p = 0.001$) had predictive value for ADAMTS13 activity. The Reynolds number predicted vWF/ADAMTS13 ratio ($\beta = -0.529$, $p = 0.024$). Plt/vWF made it possible to predict Vi over 56 $\mu\text{m}/\text{min}$ (AUC = 0.810 (95 % CI 0.605–1.014), $p = 0.003$, cut-off = 6.44).

Conclusion. ADAMTS13 activity increases with increasing shear stress, and the dynamics of fibrin formation depends on vWF activity. In the state of the vWF/ADAMTS13 system, two variants can be distinguished, characterized by an increase in inhibitor activity and its depletion with an increase in vWF activity. The Plt/vWF ratio makes it possible to predict the occurrence of prothrombotic states in patients with obstructive forms of CHD, which in turn, makes it possible to recommend monitoring this ratio in children who are in their first few months of life.

Keywords: von Willebrand factor, ADAMTS13, thrombosis, congenital heart disease

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure. The study was as part of the applied research work «Mechanisms, predictors, diagnostic criteria, methods of prevention and treatment of thrombosis in children of the first year of life with congenital heart defects» (registry entry number No. 122041100127-5).

For citation: Tokmakova K.A., Shilkin D.N., Samuilova D.Sh., Zhemarina I.B., Kupryashov A.A. The influence of hydrodynamic factors on the balance of the von Willebrand factor – ADAMTS13 system in patients with congenital heart diseases. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(3):356–366 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-3-356-366>

Введение

Начало этому исследованию было положено клиническим наблюдением новорожденного с синдромом гипоплазии левого желудочка, у которого через несколько дней после 1-го этапа операции Норвуда развился тромбоз восходящей аорты. Во время повторного оперативного вмешательства было отмечено, что место расположения тромба не было связано ни с местами канюляции аорты, ни с линией швов, т.е. фактически соответствовало феномену «тромбоза нативной аорты», описанному у больных с синдромом гипоплазии левого желудочка после подобного рода вмешательств в разные сроки после операции [1–3]. Все сообщения о данном феномене сходятся в том, что причины данного тромбоза неизвестны, и большинство авторов связывают его развитие с гемодинамическими факторами [4].

Особенностью синдрома гипоплазии левого желудочка является наличие многоуровневых обструкций в разных комбинациях, которые полностью или частично сохраняются после операции Норвуда: митральный и аортальный стеноз, коарктация аорты. Очевидно, что для подобных гемодинамических ситуаций характерны существенные изменения напряжения сдвига, приводящие к активации отдельных звеньев системы гемостаза, в частности, к дисбалансу в системе «фактор фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) — ADAMTS13» [5, 6]. Аналогичные гемодинамические условия характерны не только для синдрома гипоплазии левого желудочка, но для любых врожденных пороков сердца с выраженной обструкцией кровотока [7, 8].

Наша гипотеза состоит в том, что у детей с обструктивными вариантами врожденных пороков сердца происходит нарушение соотношения активностей vWF и ADAMTS13 как вследствие возрастания экзоцитоза первого из телец Вейбеля — Паладе, так и потребления второго, происходящих на фоне увеличенного напряжения сдвига.

Цель настоящей работы: изучить изменения в системе «vWF — ADAMTS13» у больных врожденными пороками сердца обструктивного типа.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проспективное обсервационное когортное исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у законных представителей всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование были включены больные первого года жизни с обструктивными врожденными пороками сердца (врожденный клапанный стеноз аорты, изолированная коарктация аорты). Критерием исключения являлись комбинированные формы врожденных пороков сердца. Изучали связь

гемодинамических параметров и числа Рейнольдса с лабораторными показателями системы свертывания крови до коррекции врожденного порока сердца.

Характеристика больных

В исследование включено 18 больных. Основные характеристики больных и результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1. В структуре врожденных пороков сердца преобладала изолированная коарктация аорты — 83,4%, в меньшем количестве — врожденный стеноз аортального клапана. Медиана градиента давления на уровне обструкции составила 60 мм рт. ст. Все лабораторные и инструментальные исследования выполняли на дооперационном этапе, на момент поступления больного в стационар.

Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом аппарате «iE33» (Philips) по стандартному протоколу. Изучение структур сердца осуществляли из супрастернального доступа по длинной оси и парастернального доступа по длинной и короткой оси с использованием секторальных датчиков с частотой S8–3 и S5 МГц, оценивая диаметр корня аорты и фиброзного кольца аортального клапана, размер аорты в зоне коарктации и проводя цветное доплеровское картирование с определением турбулентного характера потока в месте обструкции.

Лабораторные методы

Гематологическое исследование проводилось на анализаторе «CELL-DYN Ruby» (Abbott, США), исследования системы гемостаза — на анализаторе «ACL TOP 750» (Werfen, Испания). Измерение активности ADAMTS13 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «TECHNOZYM ADAMTS13 Activity» (Technoclone, Австрия). Активность vWF оценивали методом имунотурбидиметрии с использованием набора реагентов для определения активности vWF в плазме крови «HemosIL von Willebrand Factor Activity» (Werfen, Испания). Также анализировали отношения активностей vWF и ADAMTS13 и количества тромбоцитов к активности vWF.

Оценку динамики образования фибрина и генерации тромбина проводили с использованием анализаторов «Регистратор тромбодинамики Т2» и «Регистратор тромбодинамики Т2-Т» («Гемакор», Россия) соответственно в вариантах «Тромбодинамика» и «Тромбодинамика 4D» (в лишенной тромбоцитов плазме (PLS) и обогащенной тромбоцитами плазме (ADP)). Регистрировали задержку роста фибринового сгустка (Tlag, мин.), начальную скорость роста сгустка (Vi, мкм/мин), стационарную скорость роста сгустка (Vst, мкм/мин), размер сгустка через 30 мин (CS, мкм)

Таблица 1. Характеристика больных и результаты лабораторных исследований
Table 1. Characteristics of patients and laboratory test results.

Параметр / Variable		Ме [Q1; Q3] или/or n (%)
Пол, м/ж / Gender, m/f		10 (55,6%) / 8 (44,4%)
Возраст, дни / Age, days		15,0 [1,5; 49,0]
Масса тела, кг / Weight, kg		4,0 [3,0; 5,4]
Рост, см / Height, cm		55,5 [51,8; 58,0]
Врожденный порок сердца Congenital heart disease	Аортальный стеноз / Aortic stenosis	3 (16,6%)
	Коарктация аорты / Coarctation of the aorta	15 (83,4%)
Параметры эхокардиографии Echocardiography results	Градиент давления на уровне обструкции, мм рт. ст. Pressure gradient at the level of obstruction, mm Hg	60 [30,0; 110,0]
	Скорость кровотока на уровне обструкции, м/сек Blood flow velocity at the level of obstruction, m/s	4,0 [1,6; 5,2]
	ФК АК, мм / Aortic valve, mm	7,5 [6,7; 9,4]
	Перешеек аорты, мм Isthmus aorta, mm	2,7 [2,5; 2,9]
	Дуга Ао, мм / Aortic arch, mm	9 [7,83; 10,75]
	Нисходящая Ао, мм Descending aorta, mm	9,4 [8,3; 11,6]
	Число Рейнольдса / Reynolds number	2620,5 [1581,5; 3987,5]
Лабораторные показатели Laboratory test results	АЧТВ, сек. / APTT, s	40,5 [36,1; 45,2]
	МНО / INR	1,3 [1,2; 1,4]
	Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	3,6 [3,1; 4,4]
	Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Platelet count, $\times 10^9$ /l	333,5 [215,0; 382,0]
	MPV, фл. (fl)	10,3 [9,3; 11,3]
	Гематокрит / Hematocrit, %	39,0 [29,8; 48,3]
	vWF:Ac, %	89,4 [69,3; 128,7]
	ADAMTS13:Ac, ME/мл (U/ml)	1,1 [0,9; 1,2]
	vWF/ADAMTS13	102,2 [59,9; 125,0]
	Тромбоциты / vWF Platelet count / vWF	3,07 [1,75; 5,93]
	Тромбодинамика / Thrombodynamics	
	Tlag, мин (min)	1,0 [0,9; 1,2]
	Vi, мкм/мин ($\mu\text{m}/\text{min}$)	65,8 [61,6; 72,5]
	Vst, мкм/мин ($\mu\text{m}/\text{min}$)	42,0 [33,9; 54,6]
	CS, мкм (μm)	1382 [1100; 1549]
	D, усл. ед. (U)	28081 [20780; 29988]
	Тромбодинамика 4D (PLS) / Thrombodynamics-4D (PLS)	
	Lag_ATG_PLS, мин. (min)	0,2 [0,1; 0,2]
	EPT_ATG_PLS, ед. акт./мин/л (U/min/l)	625,7 [451,4; 1475,5]
	Cmax_ATG_PLS, ед. акт./л (U/l)	130,0 [95,8; 174,5]
	Tmax_ATG_PLS, мин (min)	1,6 [1,1; 2,1]
	Ast_PLS, ед. акт./мин (U/min)	57,5 [21,6; 97,5]
	Vt_PLS, мкм/мин ($\mu\text{m}/\text{min}$)	90,0 [57,2; 200,0]
	Тромбодинамика 4D (ADP) / Thrombodynamics-4D (ADP)	
	Lag_ATG_ADAP, мин (min)	0,2 [0,2; 0,3]
	EPT_ATG_ADAP, ед. акт./мин/л (U/min/l)	476,4 [335,0; 878,8]
	Cmax_ATG_ADAP, ед. акт./л (U/l)	87,0 [64,0; 130,0]
	Tmax_ATG_ADAP, мин (min)	1,6 [1,1; 1,9]
	Ast_ADAP, ед. акт./мин (U/min)	80,0 [60,0; 220,0]
	Vt_ADAP, мкм/мин ($\mu\text{m}/\text{min}$)	60,0 [45,0; 100,0]

и плотность сгустка на активаторе (D , усл. ед.). Также оценивали лаг период активаторной генерации тромбина (Lag_ATG , мин), активаторный тромбиновый потенциал (EPT_ATG , ед. акт./мин/л); пик активаторной генерации тромбина ($Cmax_ATG$, ед. акт./л), время до достижения пика тромбина ($Tmax_ATG$, мин), стационарную амплитуду пика тромбина (Ast , ед. акт./мин) и скорость распространения тромбина (Vt , мкм/мин).

Расчет числа Рейнольдса

Число Рейнольдса рассчитывали по формуле

$$R_e = \frac{D \times v \times \rho}{\eta},$$

где R_e — число Рейнольдса, D — функциональный диаметр сосуда (м), ρ — плотность крови (кг/м³); v — скорость потока (м/с); η — динамическая вязкость крови (Па·с).

$$\rho = \rho_{\text{плазмы}}^{\circ} \times (1 - \Gamma) + \rho_{\text{ФЭ}}^{\circ} \times \Gamma, \quad [9],$$

где $\rho_{\text{плазмы}}^{\circ}$ — плотность плазмы, равная 1030 кг/м³, $\rho_{\text{ФЭ}}^{\circ}$ — плотность форменных элементов крови, равная 1100 кг/м³ [10], Γ — гематокрит.

$$\eta = \eta_{\text{плазмы}} \times (1 + 3 \times \Gamma + 5 \times \Gamma^2), \quad [11],$$

где $\eta_{\text{плазмы}}$ — динамическая вязкость плазмы, принятая $1,5 \times 10^{-3}$ Па·с.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы SPSS 26.0. Оценку на нормальность проводили при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, качественные —

абсолютного количества наблюдений и доли. Для оценки связи двух признаков использовали анализ ранговой корреляции Спирмена. Оценку прогностической ценности независимых переменных изначально проводили в рамках логистической регрессии, а в дальнейшем для переменных, показавших свое предсказательное значение, для определения пороговых значений предикторов проводили ROC-анализ. Для сравнения количественных показателей двух выборок использовали критерий Манна — Уитни. Статистические различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение значений активности vWF представлено на рисунке 1 А. Значения варьировали от 32,1 до 242,0%. Распределение было относительно некомпактным (коэффициент эксцентриситета 1,442), умеренно асимметрично влево (коэффициент асимметрии 1,147). Распределение активности ADAMTS13 варьировало от 0,83 до 1,56 МЕ/мл (рис. 1 Б), данное распределение было достаточно компактным (коэффициент эксцентриситета 0,227) и симметричным (коэффициент асимметрии 0,599). При анализе гистограммы распределения отношения активностей vWF/ADAMTS13 отмечались два пика, разделением которых являлась величина соотношения, равная 80 (рис. 1 В). В дальнейшем по группам с vWF/ADAMTS13 более 80 (10 человек) и vWF/ADAMTS13 менее 80 (8 человек) проведен дополнительный анализ. Распределение количества тромбоцитов/vWF варьировало от 0,69 до 13,29 (рис. 1 Г), данное распределение было некомпактным (коэффициент эксцентриситета 1,427) и заметно смещенным влево (коэффициент асимметрии 1,419).

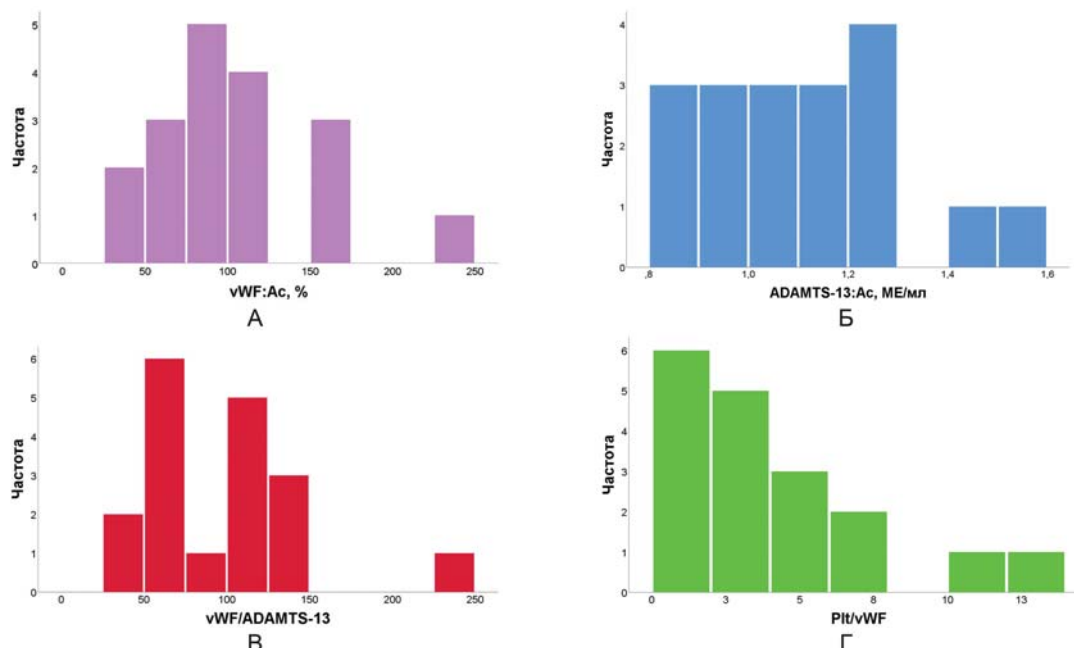


Рисунок 1. Распределение vWF:Ac (А), ADAMTS13:Ac (Б), vWF/ADAMTS13 (В) и количество тромбоцитов/vWF (Г). Распределение vWF/ADAMTS13 характеризуется наличием двух пиков

Figure 1. Distribution of vWF:Ac (A), ADAMTS13:Ac (B), vWF/ADAMTS13 (C) and Plt/vWF (D). The distribution of vWF/ADAMTS13 is characterized by the presence of two peaks

При проведении тромбодинамики у 10 (55,6%) больных отмечены спонтанные сгустки.

Значения активности vWF коррелировали со средним объемом тромбоцитов, начальной и стационарной скоростью роста фибринового сгустка, а также его размером, временем достижения пика тромбина (отрицательная корреляция) и скоростью распространения тромбина (табл. 2).

Значения активности ADAMTS13 коррелировали с диаметром фиброзного кольца аортального клапана, диаметром дуги аорты и ее перешейка, числом Рейнольдса, а также задержкой роста фибринового сгустка (табл. 2).

Отношение vWF/ADAMTS13 также коррелировало с начальной и стационарной скоростью роста фибринового сгустка, скоростью распространения тромбина, временем до достижения пика тромбина (отрицательная корреляция) (табл. 2). Также обращала на себя внимание тенденция к наличию отрицательной корреляционной связи vWF/ADAMTS13 с числом Рейнольдса.

Отрицательная связь была установлена между числом Рейнольдса и начальной ($\rho = -0,5654$; $p = 0,018$), а также стационарной скоростями роста сгустка вблизи активатора ($\rho = -0,520$; $p = 0,033$). Средний объем тромбоцита положительно коррелировал с начальной скоростью роста ($\rho = 0,569$; $p = 0,027$) и размером фибринового сгустка ($\rho = 0,561$; $p = 0,030$). Диаметр аорты на уровне обструкции положительно коррелировал с активаторным тромбиновым потенциалом ($\rho = 0,469$; $p = 0,028$); пиком тромбина ($\rho = 0,636$; $p = 0,048$).

Не установлено прогностической ценности ни для одного из морфометрических эхокардиографических параметров в отношении как активности vWF, так и величины отношения vWF/ADAMTS13.

В рамках одновариантного регрессионного анализа прогностической ценностью в отношении активности ADAMTS13 обладал размер аортального клапана ($\beta = 0,540$, $p = 0,021$) и диаметр аорты в области перешейка ($\beta = 0,909$, $p = 0,001$).

Число Рейнольдса позволяло предсказывать отношение vWF/ADAMTS13 ($\beta = -0,529$, $p = 0,024$).

Для больных с vWF/ADAMTS13 более 80, для которых была характерна большая активность vWF и тенденция к меньшему значению активности ADAMTS13, были характерны меньший диаметр фиброзного кольца аорты, меньшее число Рейнольдса, большая скорость образования фибринового сгустка и его размера на фоне большей скорости распространения тромбина и достижения пика тромбина, а также больший средний объем тромбоцитов (табл. 3).

Отношение количества тромбоцитов к активности vWF позволило удовлетворительно предсказывать V_i более 56 мкм/мин (верхнего порога референсного интервала) (AUC = 0,810 (95 % доверительный интервал 0,605–1,014), $p = 0,003$, точка отсечения = 6,44).

Обсуждение

Настоящее исследование, во-первых, показало, что наиболее чувствительной к гемодинамическим факторам является активность ADAMTS13, которая увеличивается по мере увеличения напряжения сдвига. Во-вторых, установлено, что динамика образования фибрина зависит от активности vWF; ее увеличение в лишенной тромбоцитов плазме, прежде всего, происходит на фоне увеличения стационарной амплитуды пика тромбина, а в обогащенной тромбоцитами плазме — скорости его распространения, что свидетельствует, по-видимому, о недостаточности и повышенном потреблении антикоагулянтов. В-третьих, в состоянии оси «vWF — ADAMTS13» можно выделить два варианта или два этапа дисбаланса данной системы: первый характеризуется увеличением активности ингибитора, второй — его истощением с возрастанием активности vWF, увеличением активации тромбоцитов, возрастанием скорости распространения волны тромбина и увеличением скорости образования фибрина.

Высокое напряжение сдвига, вызванное турбулентным кровотоком при обструктивных врожденных пороках сердца, с одной стороны, может приводить к увеличению экзцитоза vWF из эндотелиоцитов, с другой, к его конформационным изменениям, что ведет к росту его плазменной активности, с третьей — к увеличению его секреции из тромбоцитов (рис. 2) [12]. На начальном этапе рост активации vWF сопровождается ростом активности ADAMTS13 в ходе взаимодействия с концевым доменом линейной конформационной формы vWF [13]. Активность ADAMTS13 при этом значительно увеличивается, что реализуется в высокой скорости протеолиза vWF, снижая его способность взаимодействовать с тромбоцитами [14, 15]. По мере истощения ингибитора, отражающегося в увеличении отношения vWF/ADAMTS13, происходит плохо контролируемое увеличение активности vWF с возрастающей активацией тромбоцитов, повышением скорости их адгезии и последующей их фибриноген-зависимой агрегацией.

Активация тромбоцитов и секреция содержимого α -гранул сопряжены с инициацией процесса тромбообразования [16]. Кроме того, увеличение плазменной концентрации vWF способствует стабилизации фактора свертывания VIII, что может обуславливать усиление генерации тромбина [17]. Рост активности тромбина вызывает увеличение активности плазмينا, что также способствует протеолизу ADAMTS13 [18]. Необходимо учитывать аутогепаринизацию плазмы больного на фоне эндотелиального повреждения, утраты компонентов гликокаликса и их появление в виде растворимых форм [19].

Условия *in vivo* отличаются от экспериментальной модели более сложными клеточно-молекулярными механизмами тромбообразования. В первую оче-

Таблица 2. Корреляции между активностью системы «vWF — ADAMTS13» и морфометрическими/гемодинамическими характеристиками врожденных пороков сердца (ВПС), динамикой образования фибрина и генерации тромбина
Table 2. Correlations between vWF-ADAMTS13 system activity and morphometric / hemodynamic characteristics of CHD, dynamics of fibrin formation and thrombin generation

Переменная / Variable	vWF:Ac, %	ADAMTS13:Ac, МЕ/мл (U/ml)	vWF/ADAMTS13	Число тромбоцитов / vWF Platelets / vWF
Морфометрические / гемодинамические характеристики ВПС <i>Morphometric / hemodynamic characteristics of CHD</i>				
ФК АК, мм <i>Aortic valve, mm</i>	$\rho = 0,133$	$\rho = 0,803$	$\rho = -0,483$	$\rho = 0,617$
	$p = 0,732$	$p = 0,009$	$p = 0,187$	$p = 0,077$
Перешеек Ао, мм <i>Isthmus aorta, mm</i>	$\rho = -0,188$	$\rho = 0,717$	$\rho = 0,418$	$\rho = 0,278$
	$p = 0,603$	$p = 0,020$	$p = 0,229$	$p = 0,263$
Дуга Ао, мм <i>Aortic arch, mm</i>	$\rho = 0,143$	$\rho = 0,844$	$\rho = -0,143$	$\rho = 0,564$
	$p = 0,714$	$p = 0,004$	$p = 0,714$	$p = 0,09$
Число Рейнольдса <i>Reynolds number</i>	$\rho = -0,269$	$\rho = 0,513$	$\rho = -0,439$	$\rho = 0,511$
	$p = 0,280$	$p = 0,029$	$p = 0,069$	$p = 0,03$
MPV, фл. (fl)	$\rho = 0,541$	$\rho = -0,244$	$\rho = 0,460$	$\rho = -0,702$
	$p = 0,031$	$p = 0,362$	$p = 0,073$	$p = 0,002$
Тромбодинамика / Thrombodynamics				
Tlag, мин (min)	$\rho = -0,02$	$\rho = 0,666$	$\rho = -0,155$	$\rho = 0,348$
	$p = 0,939$	$p = 0,003$	$p = 0,553$	$p = 0,172$
Vi, мкм/мин (µm/min)	$\rho = 0,578$	$\rho = -0,326$	$\rho = 0,515$	$\rho = -0,777$
	$p = 0,015$	$p = 0,201$	$p = 0,035$	$p < 0,0001$
Vst, мкм/мин (µm/min)	$\rho = 0,721$	$\rho = -0,277$	$\rho = 0,632$	$\rho = -0,647$
	$p = 0,001$	$p = 0,282$	$p = 0,006$	$p = 0,005$
CS, мкм (µm)	$\rho = 0,487$	$\rho = -0,235$	$\rho = 0,380$	$\rho = -0,59$
	$p = 0,047$	$p = 0,364$	$p = 0,132$	$p = 0,013$
D, усл. ед. (U)	$\rho = 0,409$	$\rho = 0,093$	$\rho = 0,471$	$\rho = -0,407$
	$p = 0,103$	$p = 0,722$	$p = 0,057$	$p = 0,105$
Тромбодинамика 4D (PLS) / Thrombodynamics-4D (PLS)				
Lag_ATG_PLS, мин. (min)	$\rho = 0,041$	$\rho = 0,291$	$\rho = -0,064$	$\rho = -0,106$
	$p = 0,876$	$p = 0,257$	$p = 0,807$	$p = 0,685$
EPT_ATG_PLS, ед. акт./мин/л (U/min/l)	$\rho = -0,250$	$\rho = 0,270$	$\rho = -0,424$	$\rho = 0,475$
	$p = 0,333$	$p = 0,295$	$p = 0,090$	$p = 0,054$
Cmax_ATG_PLS, ед. акт./л (U/l)	$\rho = -0,189$	$\rho = 0,273$	$\rho = -0,350$	$\rho = 0,632$
	$p = 0,468$	$p = 0,288$	$p = 0,168$	$p = 0,006$
Tmax_ATG_PLS, мин. (min)	$\rho = -0,507$	$\rho = 0,282$	$\rho = -0,652$	$\rho = 0,431$
	$p = 0,038$	$p = 0,273$	$p = 0,005$	$p = 0,084$
Ast_PLS, ед. акт./мин. (U/min)	$\rho = 0,427$	$\rho = 0,221$	$\rho = 0,313$	$\rho = -0,262$
	$p = 0,099$	$p = 0,411$	$p = 0,237$	$p = 0,327$
Vt_PLS, мкм/мин. (µm/min)	$\rho = 0,137$	$\rho = 0,038$	$\rho = 0,167$	$\rho = -0,318$
	$p = 0,613$	$p = 0,888$	$p = 0,538$	$p = 0,229$
Тромбодинамика 4D (ADP) / Thrombodynamics-4D (ADP)				
Lag_ATG_ADP, мин (min)	$\rho = 0,141$	$\rho = 0,196$	$\rho = 0,083$	$\rho = -0,298$
	$p = 0,590$	$p = 0,451$	$p = 0,751$	$p = 0,245$
EPT_ATG_ADP, ед. акт./мин/л (U/min/l)	$\rho = 0,096$	$\rho = -0,304$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,032$
	$p = 0,715$	$p = 0,235$	$p = 1,000$	$p = 0,903$
Cmax_ATG_ADP, ед. акт./л (U/l)	$\rho = 0,074$	$\rho = -0,349$	$\rho = 0,029$	$\rho = 0,010$
	$p = 0,779$	$p = 0,169$	$p = 0,911$	$p = 0,970$
Tmax_ATG_ADP, мин (min)	$\rho = 0,223$	$\rho = 0,156$	$\rho = 0,06$	$\rho = -0,415$
	$p = 0,389$	$p = 0,551$	$p = 0,819$	$p = 0,097$
Ast_ADP, ед. акт./мин (U/min)	$\rho = -0,066$	$\rho = 0,324$	$\rho = -0,079$	$\rho = 0,159$
	$p = 0,815$	$p = 0,240$	$p = 0,781$	$p = 0,571$
Vt_ADP, мкм/мин (µm/min)	$\rho = 0,502$	$\rho = -0,172$	$\rho = 0,608$	$\rho = -0,441$
	$p = 0,057$	$p = 0,540$	$p = 0,016$	$p = 0,100$

Таблица 3. Сравнение морфологических и коагуляционных параметров у больных с vWF/ADAMTS13 более и менее 80
Table 3. Comparison of morphological and coagulation parameters in patients with vWF/ADAMTS13 more and less than 80

Переменная / Variable	vWF/ADAMTS13 менее 80 vWF/ADAMTS13 less than 80 n = 8	vWF/ADAMTS13 более 80 vWF/ADAMTS13 more than 80 n = 10	p
ФК АК, мм Aortic valve, mm	8,8 [7,4; 11,0]	6,7 [4,9; 8,1]	0,05
Дуга аорты, мм Aortic arch, mm	6,9 [5,4; 8,9]	8,5 [7,3; 11,8]	0,289
Перешеек аорты, мм Isthmus aorta, mm	2,9 [2,5; 3,8]	2,7 [2,5; 2,8]	0,222
Число Рейнольдса Reynolds number	3679 [2815; 4372]	1813 [1178; 2970]	0,041
Число тромбоцитов, ×10⁹/л Platelets, ×10 ⁹ /l	353 [331; 551]	256 [167; 344]	0,068
MPV, фл. (fl)	9,2 [8,8; 10,4]	10,5 [10,2; 11,5]	0,05
vWF:Ac, %	67,1 [48,1; 81,9]	117,1 [99,0; 171,9]	0,001
ADAMTS13:Ac, ME/мл (U/ml)	1,2 [1,1; 1,3]	1,01 [0,88; 1,21]	0,101
vWF/ADAMTS13	59,0 [44,1; 67,1]	119,4 [109,1; 135,5]	0,001
Количество тромбоцитов / vWF Platelets / vWF	6,45 [3,98; 10,19]	1,99 [1,06; 2,86]	0,003
Tlag, мин (min)	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [0,8; 1,2]	0,020
Vi, мкм/мин (μm/min)	62,2 [36,1; 65,7]	72,1 [65,9; 78,5]	0,007
Vst, мкм/мин (μm/min)	33,9 [18,2; 40,6]	53,2 [46,7; 63,9]	0,002
CS, мкм (μm)	1150,0 [970,0; 1362,0]	1500,0 [1345,0; 1548,5]	0,05
D, усл. ед. (U/l)	25608,0 [20612,8; 28804,3]	28437,6 [20641,5; 31285,5]	0,386
Lag_ATG_PLS, мин (min)	0,2 [0,1; 0,2]	0,2 [0,1; 0,2]	0,873
EPT_ATG_PLS, ед. акт./мин/л (U/min/l)	633,7 [524,5; 1509,5]	601,3 [18,2; 40,6]	0,336
Cmax_ATG_PLS, ед. акт./л (U/l)	132,5 [115,8; 195,5]	99,0 [73,1; 174,5]	0,290
Tmax_ATG_PLS, мин (min)	1,9 [1,6; 2,1]	1,6 [0,9; 1,6]	0,05
Ast_PLS, ед. акт./мин (U/min)	62,2 [23,3; 88,8]	57,5 [16,6; 122,5]	0,793
Vt_PLS, мкм/мин (μm/min)	50,0 [22,9; 85,2]	111,5 [57,5; 170,0]	0,05
Lag_ATG_ADP, мин (min)	0,2 [0,1; 0,3]	0,2 [0,2; 0,4]	0,743
EPT_ATG_ADP, ед. акт./мин/л (U/min/l)	437,2 [274,2; 1022,0]	568,0 [397,2; 878,8]	0,743
Cmax_ATG_ADP, ед. акт./л (U/l)	69,6 [59,5; 135,3]	89,9 [66,9; 126,3]	0,888
Tmax_ATG_ADP, мин (min)	1,35 [1,10; 2,10]	1,6 [1,6; 1,6]	0,606
Ast_ADP, ед. акт./мин (U/min)	100,0 [75,4; 240,0]	80,0 [25,0; 220,0]	0,463
Vt_ADP, мкм/мин (μm/min)	47,5 [14,4; 67,5]	100,0 [60,0; 160,0]	0,021

редь, характер кровотока, определяемый на уровне обструкции, не всегда отражает геометрию потока вблизи сосудистой поверхности. Применение векторного картирования потока (vector flow mapping) продемонстрировало высокое напряжение сдвига в пристеночной области в условиях отсутствия градиентов давления и низкоскоростного кровотока у больных с унивентрикулярной гемодинамикой [20]. Во-вторых, оценка состояния плазменного гемостаза не всегда отражает пристеночный баланс анти- и прокоагулянтов. При низкоскоростном характере кровотока возможна инструментальная и лабораторная недооценка состояния системы гемостаза вблизи эндотелия [21, 22]. Наиболее приближенным количественным критерием в данном случае является число Рейнольдса [23].

Отношение количества тромбоцитов к активности vWF позволяет прогнозировать возникновение протромботических состояний у больных с обструктивными формами врожденных пороков сердца, что дает возможность рекомендовать мониторинг данного соотношения у детей первых месяцев жизни. У больных со значением этого отношения менее 6,44 в качестве мер тромбопрофилактики может обсуждаться применение дезагрегантов.

Данное исследование, по сути, является пилотным, проведенным на ограниченном количестве наблюдений. Однако оно позволяет обратить внимание на некоторые серьезные связи между гидродинамическими нарушениями и состоянием системы «vWF — ADAMTS13». Очевидно, что требуется увеличение

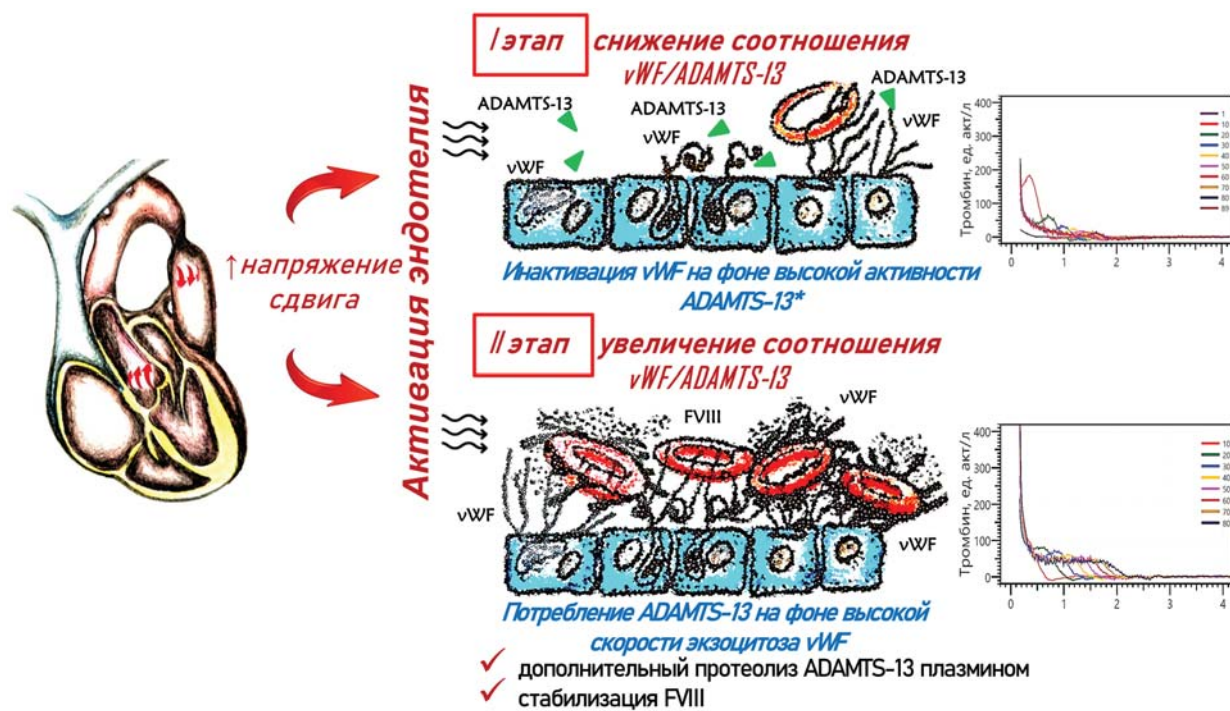


Рисунок 2. Механизмы развития дисбаланса в системе «vWF — ADAMTS13» у больных с обструктивными врожденными пороками сердца. На первом этапе высокая секреция vWF контролируется увеличением активности ADAMTS13 в процессе ее взаимодействия с концевым доменом линейной конформационной формы vWF. По мере истощения ингибитора, характерного для второго этапа и проявляющегося увеличением отношения vWF/ADAMTS13, происходит адгезия и активация тромбоцитов с секрецией дополнительных количеств vWF и генерацией тромбина. Увеличение плазменной концентрации vWF способствует стабилизации фактора свертывания VIII (FVIII), что вызывает дополнительное образование тромбина. Рост активности тромбина вызывает увеличение активности плазмينا, что, в свою очередь, способствует протеолизу ADAMTS13. Тест генерации тромбина на первом этапе демонстрирует низкую скорость распространения пика тромбина, на втором — ее увеличение

Figure 2. Mechanisms of imbalance development in the vWF — ADAMTS13 system in patients with obstructive congenital heart defects. At the first phase, high secretion of vWF is controlled by an increase in ADAMTS13 activity during its interaction with the terminal domain of the linear conformational form of vWF. As the inhibitor is consumed, characteristic of the second phase and manifested by an increase in the vWF/ADAMTS13 ratio, platelet adhesion and activation with the secretion of additional amounts of vWF and thrombin generation occur. An increase in the plasma concentration of vWF promotes stabilization of FVIII, which causes additional thrombin generation. Increased thrombin activity results in increased plasmin activity, which causes proteolysis of ADAMTS13. The thrombin generation test at the first stage demonstrates a low thrombin propagation velocity, and at the second stage, an increase

объема и мощности данного исследования, а также отдельно изучение вопроса целесообразности тромбопрофилактики в данной когорте.

Таким образом, наибольшую чувствительность к гемодинамическим факторам продемонстрировала активность ADAMTS13, которая увеличивалась по мере нарастания напряжения сдвига, а динамика образования фибрина зависела от активности vWF. Исследование показало, что в системе

«vWF — ADAMTS13» можно выделить два состояния, характеризующиеся увеличением активности ингибитора и его истощением с возрастанием активности vWF. Отношение «количество тромбоцитов/vWF» позволяет прогнозировать возникновение протромботических состояний у больных с обструктивными формами врожденных пороков сердца, что позволяет рекомендовать мониторинг данного соотношения у детей первых месяцев жизни.

Литература

1. Rajab T.K., Mitchell M.B. Native aortic root thrombosis after Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2021; 112(1): 147–54. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.07.038.
2. Watkins K.J., Zampi J.D., Lowery R., et al. Native aortic root thrombosis in single-ventricle patients with native-to-neoaortic anastomoses. *Pediatr. Cardiol.* 2022; 43(6): 1247–50. DOI: 10.1007/s00246-022-02845-9.
3. Cantinotti M., Marchese P., Assanta N., et al. Native aortic root thrombosis in hypoplastic left heart syndrome: an unusual presentation (soon after atrial septal stenting) of a relatively unusual complication-experience and literature review with an outlook to diagnosis and management. *J Clin Med.* 2023; 12(16): 5357. DOI: 10.3390/jcm12165357.
4. Katneni U.K., Ibla J.C., Hunt R., et al. von Willebrand factor/ADAMTS13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(3): 429–40. DOI: 10.1111/jth.14374.

References

1. Rajab T.K., Mitchell M.B. Native aortic root thrombosis after Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2021; 112(1): 147–54. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.07.038.
2. Watkins K.J., Zampi J.D., Lowery R., et al. Native aortic root thrombosis in single-ventricle patients with native-to-neoaortic anastomoses. *Pediatr. Cardiol.* 2022; 43(6): 1247–50. DOI: 10.1007/s00246-022-02845-9.
3. Cantinotti M., Marchese P., Assanta N., et al. Native aortic root thrombosis in hypoplastic left heart syndrome: an unusual presentation (soon after atrial septal stenting) of a relatively unusual complication-experience and literature review with an outlook to diagnosis and management. *J Clin Med.* 2023;12(16):5357. DOI: 10.3390/jcm12165357.
4. Katneni U.K., Ibla J.C., Hunt R., et al. von Willebrand factor/ADAMTS13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(3): 429–40. DOI: 10.1111/jth.14374.

5. Hunt R., Hoffman C.M., Emani S., et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(12): 2306–16. DOI: 10.1111/jth.13860.
6. Katneni U.K., Holcomb D.D., Hernandez N.E., et al. In silico features of ADAMTS13 contributing to plasmatic ADAMTS13 levels in neonates with congenital heart disease. *Thromb. Res.* 2020; 193: 66–76. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.042.
7. Крылова А.С., Свободов А.А., Туманян М.Р. и др. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения коарктации аорты у новорожденных с низкой массой тела. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2024; 66(2): 157–65. DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-2-157-165.
8. Ванеева А.М., Барышникова И.Ю., Шаталов К.В. и др. Оценка функции миокарда желудочков у детей в отдаленном периоде после операции Росса по данным speckle tracking трекинг эхокардиографии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2024; 66(3): 360–8. DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-3-360-368.
9. Медведев А.Е. Двухфазная модель течения крови. *Российский журнал биомеханики.* 2013; 17(4): 22–36.
10. Георгиевский Д.В. Об эффективном пределе текучести в определяющих соотношениях крови in vivo. *Вестник Моск. университета. Математика. Механика.* 2006; 5: 51–4.
11. Медведев А.Е. Уравнение состояния крови при течении в мелких сосудах. *Известия Алтайского государственного университета.* 2012; 73(1): 92–4.
12. Li L., Wang S., Han K., et al. Quantifying shear-induced margination and adhesion of platelets in microvascular blood flow. *J. Mol. Biol.* 2023; 435(1): 167824. DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167824.
13. Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О. и др. Функционирование оси ADAMTS13/vWF и ее клиническое значение. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2023; 17(1): 127–37. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388.
14. Naß J., Terplane J., Gerke V. Weibel-Palade bodies: unique secretory organelles of endothelial cells that control blood vessel homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 813995. DOI: 10.3389/fcell.2021.813995.
15. Gao X., Zhang T., Huang X., et al. Impact of rise and fall phases of shear on platelet activation and aggregation using microfluidics. *J Thromb Thrombolysis.* 2024; 57(4): 576–86. DOI: 10.1007/s11239-024-02968-1.
16. Natarska J., Bykowska K., Hlawaty M., et al. Increased thrombin generation and platelet activation are associated with deficiency in high molecular weight multimers of von Willebrand factor in patients with moderate-to-severe aortic stenosis. *Heart.* 2011; 97: 2023–8.
17. Manz X.D., Bogaard H.J., Aman J. Regulation of VWF (Von Willebrand Factor) in Inflammatory Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42(11): 1307–20. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318179.
18. Clark C.C., Mebius M.M., de Maat S., et al. Truncation of ADAMTS13 by Plasmin Enhances Its Activity in Plasma. *Thromb Haemost.* 2018; 118(3): 471–9. DOI: 10.1055/s-0038-1627460.
19. DeYoung V., Singh K., Kretz C.A. Mechanisms of ADAMTS13 regulation. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(12): 2722–32. DOI: 10.1111/jth.15873.
20. Барышникова И.Ю., Юрпольская Л.А., Голухова Е.З. Векторное картирование кровотока в дуге аорты. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022; 64(6): 688–92. DOI: 10.24022/0236-2791.
21. Lelas A., Greinix H.T., Wolff D., et al. Von Willebrand Factor, Factor VIII, and Other Acute Phase Reactants as Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol.* 2021; 12: 676756. DOI: 10.3389/fimmu.2021.676756.
5. Hunt R., Hoffman C.M., Emani S., et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(12): 2306–16. DOI: 10.1111/jth.13860.
6. Katneni U.K., Holcomb D.D., Hernandez N.E., et al. In silico features of ADAMTS13 contributing to plasmatic ADAMTS13 levels in neonates with congenital heart disease. *Thromb. Res.* 2020; 193: 66–76. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.042.
7. Krylova A.S., Svobodov A.A., Tumanyan M.R., et al. Immediate and remote results of surgical treatment of coarctation of the aorta in low birth weight newborns. *Grudnaya I Serdechno-sosudistaya chirurgiya.* 2024; 66(2): 157–65 (In Russian). DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-2-157-165.
8. Vaneva A.M., Baryshnikova I.Yu., Shatalov K.V., et al. Evaluation of ventricular myocardial function in children in the late period after the Ross operation using speckle tracking echocardiography data. *Grudnaya I Serdechno-sosudistaya chirurgiya.* 2024; 66(3): 360–8 (In Russian). DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-3-360-368.
9. Medvedev A.E. Two-phase model of blood flow. *Rossiyskiy Zhurnal Biomechaniki.* 2013; 17(4): 22–36 (In Russian).
10. Georgievsky D.V. On the effective yield stress in the determining ratios of blood in vivo. *Vestnik Mosk. Universiteta. Matematika. Mekhanika.* 2006; 5: 51–4 (In Russian).
11. Medvedev A.E. Equation of the state of blood during flow in small vessels. *Izvestiya Altayskogo gosudarstvennogo Universiteta.* 2012; 73(1): 92–4 (In Russian).
12. Li L., Wang S., Han K., et al. Quantifying shear-induced margination and adhesion of platelets in microvascular blood flow. *J. Mol. Biol.* 2023; 435(1): 167824. DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167824.
13. Grigorieva K.N., Gashimova N.R., Bitsadze V.O., et al. Functioning of the ADAMTS13/vWF axis and its clinical significance. *Akusherstvo, Ginekologiya I Reproduktsiya.* 2023; 17(1): 127–37 (In Russian). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388.
14. Naß J., Terplane J., Gerke V. Weibel-Palade bodies: unique secretory organelles of endothelial cells that control blood vessel homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 813995. DOI: 10.3389/fcell.2021.813995.
15. Gao X., Zhang T., Huang X., et al. Impact of rise and fall phases of shear on platelet activation and aggregation using microfluidics. *J Thromb Thrombolysis.* 2024; 57(4): 576–86. DOI: 10.1007/s11239-024-02968-1.
16. Natarska J., Bykowska K., Hlawaty M., et al. Increased thrombin generation and platelet activation are associated with deficiency in high molecular weight multimers of von Willebrand factor in patients with moderate-to-severe aortic stenosis. *Heart.* 2011; 97: 2023–8.
17. Manz X.D., Bogaard H.J., Aman J. Regulation of VWF (Von Willebrand Factor) in Inflammatory Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42(11): 1307–20. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318179.
18. Clark C.C., Mebius M.M., de Maat S., et al. Truncation of ADAMTS13 by Plasmin Enhances Its Activity in Plasma. *Thromb Haemost.* 2018; 118(3): 471–9. DOI: 10.1055/s-0038-1627460.
19. DeYoung V., Singh K., Kretz C.A. Mechanisms of ADAMTS13 regulation. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(12): 2722–32. DOI: 10.1111/jth.15873.
20. Baryshnikova I. Yu., Yurpolskaya L. A., Golukhova E. Z. Vector mapping of blood flow in the aortic arch. *Grudnaya I Serdechno-sosudistaya chirurgiya.* 2022; 64(6): 688–92 (In Russian). DOI: 10.24022/0236-2791.
21. Lelas A., Greinix H.T., Wolff D., et al. Von Willebrand Factor, Factor VIII, and Other Acute Phase Reactants as Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol.* 2021; 12: 676756. DOI: 10.3389/fimmu.2021.676756.

22. Halkidis K, Zheng XL. ADAMTS13 conformations and mechanism of inhibition in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2022; 20(10): 2197–203. DOI: 10.1111/jth.15822.

23. Jalalabadi R., Stoesser T. Reynolds and dispersive shear stress in free-surface turbulent channel flow over square bars. Phys Rev E. 2022; 105(3-2): 035102. DOI: 10.1103/PhysRevE.105.035102.

Информация об авторах

Токмакова Ксения Александровна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lera-still@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5874-1803>

Шилкин Дмитрий Николаевич, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии Института подготовки кадров высшей квалификации и профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dnshilkin@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-6820>

Самуилова Дания Шавкетовна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: d.samuilova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-4116>

Жемарина Ирина Борисовна, врач клинко-диагностической лаборатории № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ibzhemarina@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-4628>

Купряшов Алексей Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kupriashov2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 09.08.2024

Принята к печати: 14.10.2024

22. Halkidis K, Zheng XL. ADAMTS13 conformations and mechanism of inhibition in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2022; 20(10): 2197–203. DOI: 10.1111/jth.15822.

23. Jalalabadi R., Stoesser T. Reynolds and dispersive shear stress in free-surface turbulent channel flow over square bars. Phys Rev E. 2022; 105(3-2): 035102. DOI: 10.1103/PhysRevE.105.035102.

Information about the authors

Ksenia A. Tokmakova*, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: lera-still@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5874-1803>

Dmitry N. Shilkin, postgraduate student, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: dnshilkin@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-6820>

Daniya S. Samuilova, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: d.samuilova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-4116>

Irina B. Zhemarina, physician of the Clinical Diagnostic Laboratory No. 1, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: ibzhemarina@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-4628>

Aleksey A. Kupryashov, Dr. Sci (Med.), Head of the Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: kupriashov2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>

* Corresponding author

Received 09 Aug 2024

Accepted 14 Oct 2024