

Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница».

Областной перинатальный центр.

Кафедра анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии



Опыт родоразрешения и анестезии у пациенток дефицитом антитромбина III



Матковский А.А., Куликов А.В.



Екатеринбург – Москва
2019

Антитромбин III

- Гликопротеид, ингибитор сериновых протеаз (серпинов), синтезируется в печени
- Мм 50.000 ДА, циркулирует в плазме в концентрации 12,5 - 15 мг/дл (Murano et al., 1980г.)
- **Физиологический антикоагулянт, играет основную роль в поддержании гемостатического баланса крови**
- **Нормальный уровень активности АТ - 80-120 %**
- В нормальных условиях биологический период полувыведения составляет 1,5-2,5 дней, в условиях приобретённого дефицита, в присутствии гепарина, период полувыведения может стать заметно короче, до нескольких часов



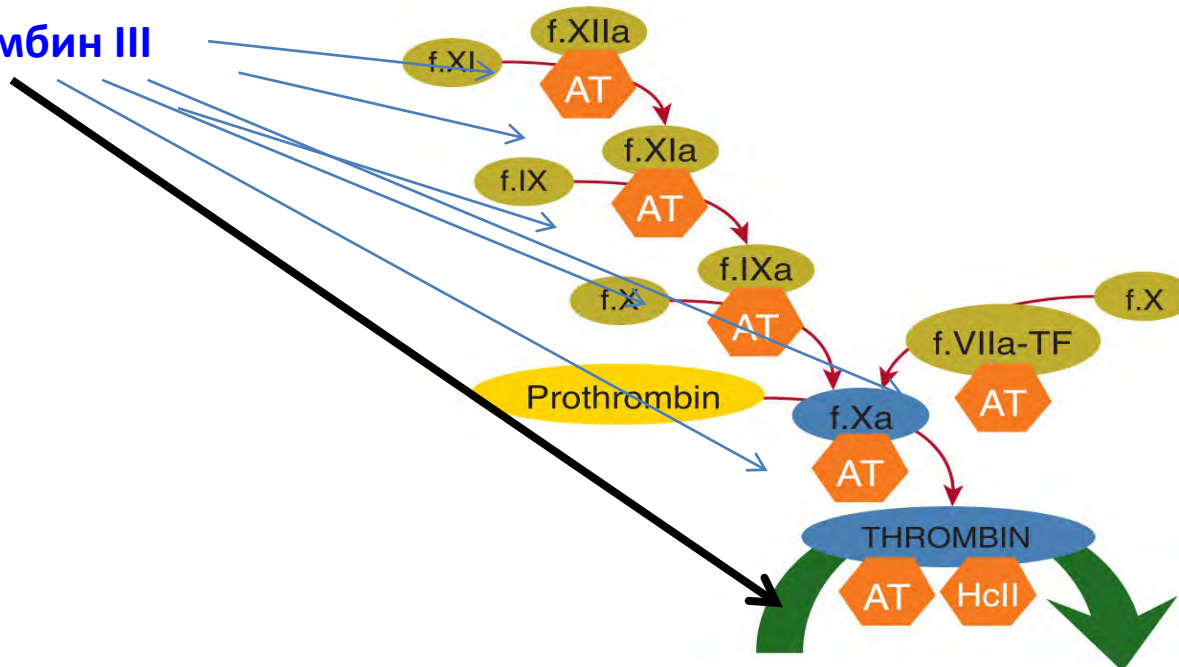
Giancarlo Liumbruno, Francesco Bennardello, Angela Lattanzio, Pierluigi Piccoli, Gina Rossetti as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party.

Антикоагулянтные свойства

- Ингибирует тромбин, образуя с ним ковалентные связи
- В меньшей степени ингибирует другие факторы свертывания (Xa, IXa, XIa, and XIIa)
- Ингибирует плазмин, трипсин, калликреин, C1s субъединицу белка C1

Aubry & Bieth 1977, Lahiri et al 1976, Menache 1991, Menache et al 1992, Travis & Salvensen 1983.

Антитромбин III

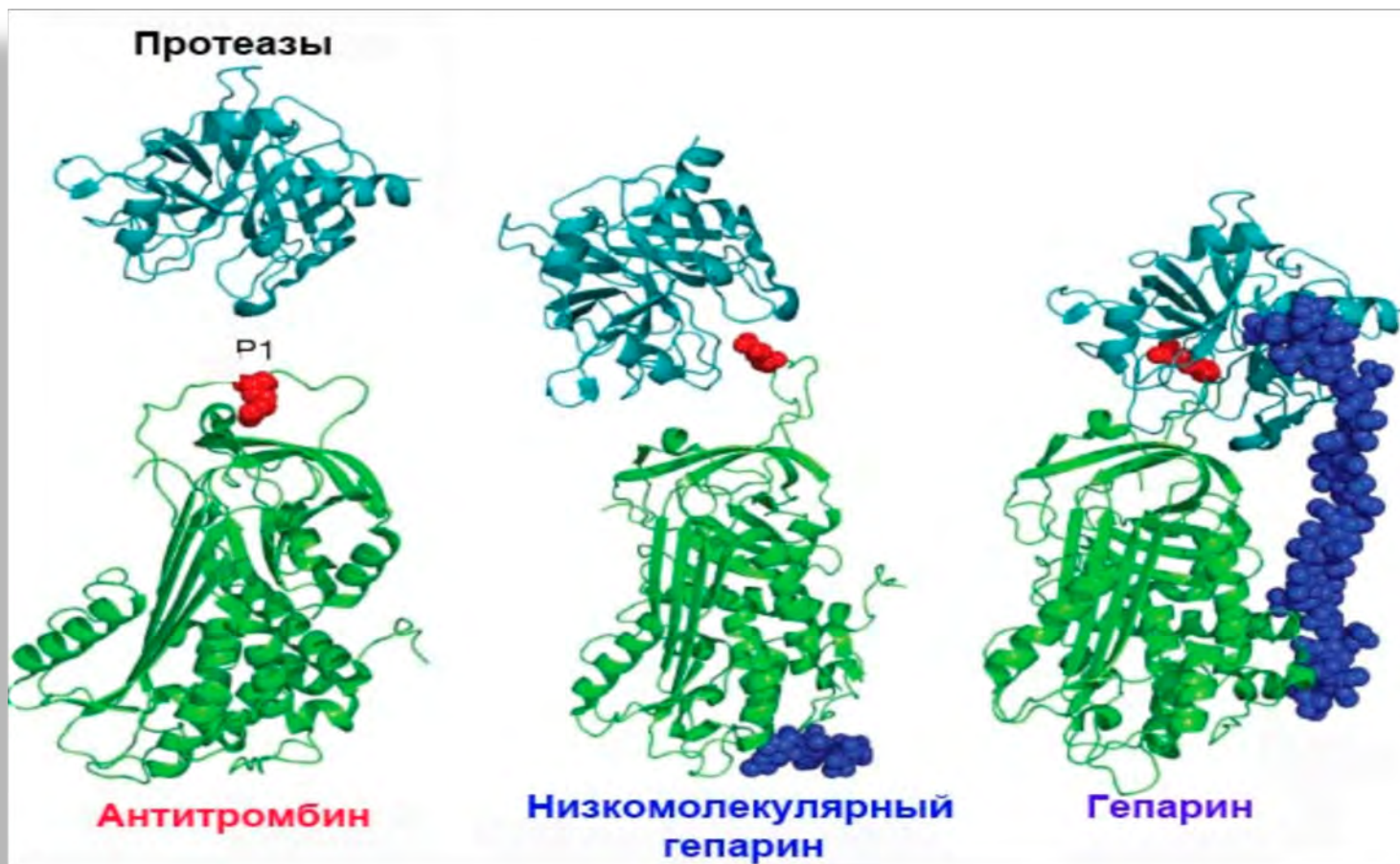


Fibrin
Platelet Activation
PAR-1, -3, -4 Cleavage >> Signaling >> SMC Proliferation
EC NO Production >> Vasodilation
Lymphocyte and Macrophage Chemotaxis and Mitogenesis

Антикоагулянтные свойства

- Взаимодействие гепарина с АТ III увеличивает его активность в отношении тромбина и других сериновых протеаз в 1000 раз.
- Тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ) быстро удаляется из кровеносного русла. Период полувыведения составляет 5 мин.

Bauer & Rosenberg., 1991.



Снижение уровня антитромбина III может быть обусловлено:

- **врожденным дефицитом антитромбина III;**
- заболеваниями печени с выраженным нарушением ее функций (цирроз, рак печени, др.);
- нефротическим синдромом (ряд заболеваний, протекающих со значительной потерей белка с мочой);
- **массивным тромбозом (например, тромбоэмболией легочной артерии);**
- **обширными хирургическими вмешательствами;**
- употреблением больших доз оральных контрацептивов, длительным введением гепарина;
- ДВС-синдромом (резкое нарушение всех процессов свертывания крови, которое наблюдается при многих критических состояниях: шоках, тяжелых травмах, ожогах, массивных тромбозах и т.д.);
Небольшое снижение данного показателя может наблюдаться в норме на поздних сроках беременности и в середине менструального цикла.

Независимо от причин недостаточного содержания антитромбина III, основным клиническим проявлением его являются рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы.

Pearson-Stuttard B, Bagot C, Ciantar E, Myers B, Davies R, Rayment R, Clark A, McKernan A, Pavord S. Severe antithrombin deficiency in pregnancy: Achieving adequate anticoagulation. *Obstet Med.* 2019 Mar;12(1):45-51.

Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism – position paper of the Working Group in Women’s Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH)

Birgit Linnemann¹, Rupert Bauersachs^{2,3}, Hannelore Rott³, Susan Halimeh³, Rainer Zotz⁴, Andrea Gerhardt⁵, Barbara Boddenberg-Pätzold⁶, Bettina Toth⁷, and Ute Scholz⁸

Vasa (2016), 45 (2), 87 – 101

Table II. Risk of a first pregnancy-related venous thromboembolism (VTE) in women with hereditary thrombophilia [19, 20]

Thrombophilia	Prevalence, %	Relative risk of VTE, OR (95% CI)	Estimated absolute risk of VTE per 1000 pregnancies*
Factor V Leiden mutation			
Heterozygous	2.0 – 7.0	8.3 (5.4 – 12.7)	8
Homozygous	0.2 – 0.5	34.4 (9.9 – 120.1)	34
Prothrombin G20210A mutation			
Heterozygous	2.0	6.8 (2.5 – 18.8)	7
Homozygous	rare	26.4 (1.2 – 559.3)	26
Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation compound heterozygous	0.18	44 (25 – 79)	44
Antithrombin deficiency†	< 0.1 – 0.6	4.7 (1.3 – 17.0)	5
Protein C deficiency	0.2 – 0.3	4.8 (2.2 – 10.6)	5
Protein S deficiency	< 0.1	3.2 (1.5 – 6.9)	3

Abbr.: VTE: Venous thromboembolism, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval. *Assuming a baseline risk of 1 event per 1000 pregnant patients without any known thrombophilia. †Although data are limited, VTE risk is supposed to be substantially higher in antithrombin-deficient pregnant women and can increase up to 20- to 28-fold, depending on the type and extent of antithrombin deficiency [18, 122 – 124].

Показания препарата Антитромбин III Человеческий

Применение препарата Антитромбин III человеческий показано у пациентов с активностью антитромбина в плазме менее 70% от нормальной с целью профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений. Введение антитромбина может быть особенно ценным в следующих случаях:

- хирургические процедуры у пациентов с врожденным дефицитом антитромбина III;
- беременность и роды у пациентов с врожденным дефицитом антитромбина III;
- недостаточный ответ на гепарин или его отсутствие;
- наличие или риск развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (например, при сочетанной травме, септических осложнениях, шоке, преэклампсии и других нарушениях, связанных с острой коагулопатией потребления);
- наличие или риск тромбоза у больных с нефротическим синдромом или воспалительными заболеваниями мочевого пузыря;
- операционное вмешательство или кровотечение у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, особенно у пациентов, получающих лечение концентратами факторов свертывания.

1 МЕ активности антитромбина эквивалентна активности антитромбина в 1 мл нормальной человеческой плазмы. Расчет необходимой дозы антитромбина основан на эмпирических данных о том, что 1 МЕ антитромбина на 1 кг массы тела повышает активность антитромбина в плазме приблизительно на 2%.

Начальная доза рассчитывается по следующей формуле:

Необходимая доза (МЕ) = масса тела (кг) × (целевой уровень - исходный уровень активности [%]) × 0.5

Активность антитромбина следует поддерживать на уровне выше 80% на всем протяжении курса лечения, если только клинические особенности не будут указывать на необходимость поддержания другого эффективного уровня.

Обычно начальная доза при *врожденной недостаточности* составляет 30-50 МЕ/кг. Впоследствии доза и интервал между введениями, а также длительность лечения должны быть адаптированы к данным биохимических исследований и клинической ситуации.

Применение при беременности и кормлении грудью

Данные о безопасности применения препаратов антитромбина человека при беременности ограничены.

Безопасность препарата Антитромбин III человеческий при применении у беременных или кормящих женщин в контролируемых клинических исследованиях не установлена.

Антитромбин III человеческий можно вводить беременным или кормящим женщинам только при наличии строгих показаний, учитывая, что беременность несет повышенный риск тромбоэмболических явлений.

Клиническое наблюдение

Беременная А., 34 года

Поступила в плановом порядке АОДГ, ОПЦ для решения вопроса о сроках и способе родоразрешения.

Направительный диагноз: Беременность 36-37 недель. Дихориальная диамниотическая двойня. Варикозное расширение вен нижних конечностей и вульвы. ВСД по смешанному типу

Клиническое наблюдение

Гемостаз: Тромбоцитопения (126).

Снижена активность АТ-III – 46%.

Умеренная структурна гиперкоагуляция.

Фибринолиз не активен.

история болезни _____ возраст _____ лет

диагноз Бер 37 чер покровные

Наименование исследования	Результат	Нормал
Количество тромбоцитов	<u>126</u>	180-300
Фибриноген	<u>410</u>	2-4
Тромбиновое время, индекс	<u>17.3</u>	W B-TI
Антистродоновый тест	<u>28.2 N 23-33</u>	
АПТВ/индекс	<u>16.6 N 6-18</u>	
ПВ	<u>11.5</u>	60-130
Протромбин по Квику	<u>110</u>	0.8-1.2
МНО	<u>110</u>	50-150
Активность фактора VIII	<u>46%</u>	
Антитромбин III	<u>110</u>	
Протеин С		
Протеин С, HO		
Пламиноген		
Ингибитор пламина		
D-димеры		
Волчаночный антикоагулянт, HO		
Рекальцификация цитр. крови в условиях "R"		11-14
inp активации свертывания (ТЭГ): "K"		3-4 м
"MA"		44-48
Рекальцификация цитр. крови с инг. протеолиза "R"		11-14
Рекальцификация цитр. крови в условиях max активации свертывания: "R" (ТЭГ)	<u>3.09</u>	3-4 м
"K"	<u>2.27</u>	
MA	<u>45</u>	44-48
Хагеман-завис. фермент. фибринолиз на ТЭ	<u>7.20</u>	10-20
Ортофенапролиновый тест	<u>6.4</u>	10-3.5
Показатель преломления цитратной плазмы		1.347
Индекс антипротеазной активности плазмы		-3-6
Молекулы средней массы (238 нм)		0
Молекулы средней массы (254 нм)		0.060
Молекулы средней массы (280 нм)		0.230
Связывающая способность альбумина (ЭКА/ОКА)		85-100
Общий белок сыворотки (рефрактометрия)		65-80

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Сочетанная системная гиперкоагуляция АТ-III.

Определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии

Заключение, в исследуемом материале обнаружены

1. Гетерозиготное состояние СТ полиморфизма С677Т метилентетрагидрофолатредуктаза
2. Гетерозиготное состояние 5G4G полиморфизма – 675 5G>4G ингибитора активатора плазминогена. Ассоциирование с риском тромбозов.



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)**


ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

07 ИЮН 2016

№ 15-4/10/2-3483

На № _____ от _____

СОГЛАСОВАНО:
Главный анкетный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
по акушерству и гинекологии,
академик РАН, профессор

Л.В. Адамян
2016 г.

СОГЛАСОВАНО:
Президент Ассоциации
акушерских анестезиологов-
реаниматологов

Е.М. Шифман
2016 г.

УТВЕРЖДАЮ:
Президент Российского общества
акушеров-гинекологов,
академик РАН, профессор


В.Н. Серов
2016 г.

**ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ВО ВРЕМЯ
БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ.**

ПРЕЭКЛАМПСИЯ. ЭКЛАМПСИЯ.

**Клинические рекомендации
(Протокол лечения)**

Поскольку снижение уровня физиологических антикоагулянтов, в частности антитромбина III, является важнейшим фактором развития и прогрессирования микротромбоза, то по возможности необходимо контролировать уровень антитромбина III в плазме крови и при снижении его уровня ниже 60% корректировать введением концентрата антитромбина III [132-133].

Учитывая все вышеизложенное решено провести коррекцию АТ-III и на этом фоне родоразрешить женщину способом операции кесарево сечение по сочетанным показаниям включая и рекомендацию ангиохирурга.

Операция
кесарево сечение

Лабораторное исследование	Лабораторный показатель	1 день	2 день	3 день (КС)	4 день	5 день	6 день	7 день
Коагулограмма	Протромбин	117	85	99,8	87,6			
	ПТВ	13,1	16,6	11,8	12,8			
	АПТВ	26,5	28,5	32,6	37,7			
	МНО	0,92	1,01	1,06	1,14			
	Фибриноген	5,1	4	3,4	2,3			
	АТ III	45%	46%	78,60%	39,60%	89%	69%	58%
Введение Антитромбина III			1000ЕД		2000ЕД			

Методом выбора обезболивания – **СПИННОМОЗГОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ.**

Кровопотеря во время операции – 700,0 мл

Клиническое наблюдение

Беременная Я., 28 лет

Поступила в плановом порядке АОДГ, ОПЦ для обследования.

Направительный диагноз: Беременность 29-30 недель. Головное предлежание. Неуточнённая тромбофилия.

Учитывая антенатальное повреждение плода (СЗРП II), умеренная преэклампсия, неправильное членорасположение у повторнородящей с ОАА способ родоразрешения – кесарево сечение в интересах плода.

Лабораторное исследование	Лабораторный показатель	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день	8 день - КС	9 день	10 день
Коагулограмма	<i>Протромбин</i>	152		155	111			120,2			159
	<i>ПТВ</i>	9,3		9	11			10,5			8,9
	<i>АПТВ</i>	27,2		27,5	34			32,6			29,3
	<i>МНО</i>	0,83		0,83	1			0,95			0,82
	<i>Фибриноген</i>	4,7		4,3	3,6			4,4			4,5
	<i>АТ III</i>	56%		109,00%				50%		59%	80%
Введение Антитромбина III			1000ЕД						1000ЕД	2000ЕД варфарин + клексан	

Методом выбора обезболивания – **СПИННОМОЗГОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ.**

Кровопотеря во время операции – 600,0 мл

Клиническое наблюдение

Беременная К., 36 лет

Поступила в плановом порядке АОДГ, ОПЦ для обследования.

Направительный диагноз: Беременность 39-40 недель. Головное предлежание. ОАГА. ЭКО I. Наследственная тромбофилия.
Хр. пиелонефрит.

Учитывая отсутствие биологической готовности организма к родам, у первобеременной первородящей, решено родоразрешить женщину путем операции кесарево сечение в плановом порядке.

При обследовании выявлен дефицит антитромбина III.

Лабораторное исследование	Лабораторный показатель	1 день	2 день	3 день	4 день (КС)	7 день
Коагулограмма	Протромбин	146	86	114,9		108
	ПТВ	12	16,5	10,8		10,7
	АПТВ	26,8	24,2	34,2		27,5
	МНО	0,84	1	0,98		0,71
	Фибриноген	5,5	5	3,1		7
	АТ III			69	92,1	
Введение Антитромбина III			1000 ЕД			

Методом выбора обезболивания – **СПИННОМОЗГОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ.**

Кровопотеря во время операции – 600,0 мл

Выводы

На фоне применения препарата антитромбина III и достижения терапевтического уровня 80-120% при условии контроля коагулограммы возможно применение спинномозговой анестезии при операции кесарева сечения

Благодарю за внимание!

