

**Роль антитромбина III  
в прогнозировании, ранней  
диагностике и лечении  
преэклампсии и ее осложнений**

**Пылаева Н.Ю.**

доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии и  
скорой медицинской помощи Медицинской академии  
имени С.И. Георгиевского, Симферополь



## **СТРУКТУРА ДОКЛАДА:**

- 1. Антитромбин III – определение, структура, функции.**
- 2. Дефицит антитромбина III – причины, виды, последствия.**
- 3. Антитромбин III и нормальная беременность.**
- 4. Антитромбин III и преэклампсия.**
- 5. Может ли антитромбин III использоваться в качестве предиктора преэклампсии?**
- 6. Эффективна ли заместительная терапия препаратом антитромбина III при преэклампсии и ее осложнениях?**



## ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ



Впервые термин «**антитромбин**» был предложен в 1905 году **Паулем Моравитцем**, одним из пионеров изучения системы гемостаза, заметившим способность плазмы нейтрализовать активность тромбина.

Оказалось, что открытый белок **обеспечивает основную долю антитромбиновой активности плазмы (до 75%)**, и лишь в меньшей мере эту задачу выполняют другие первичные антикоагулянты ( $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $C_1$ -эстераза).

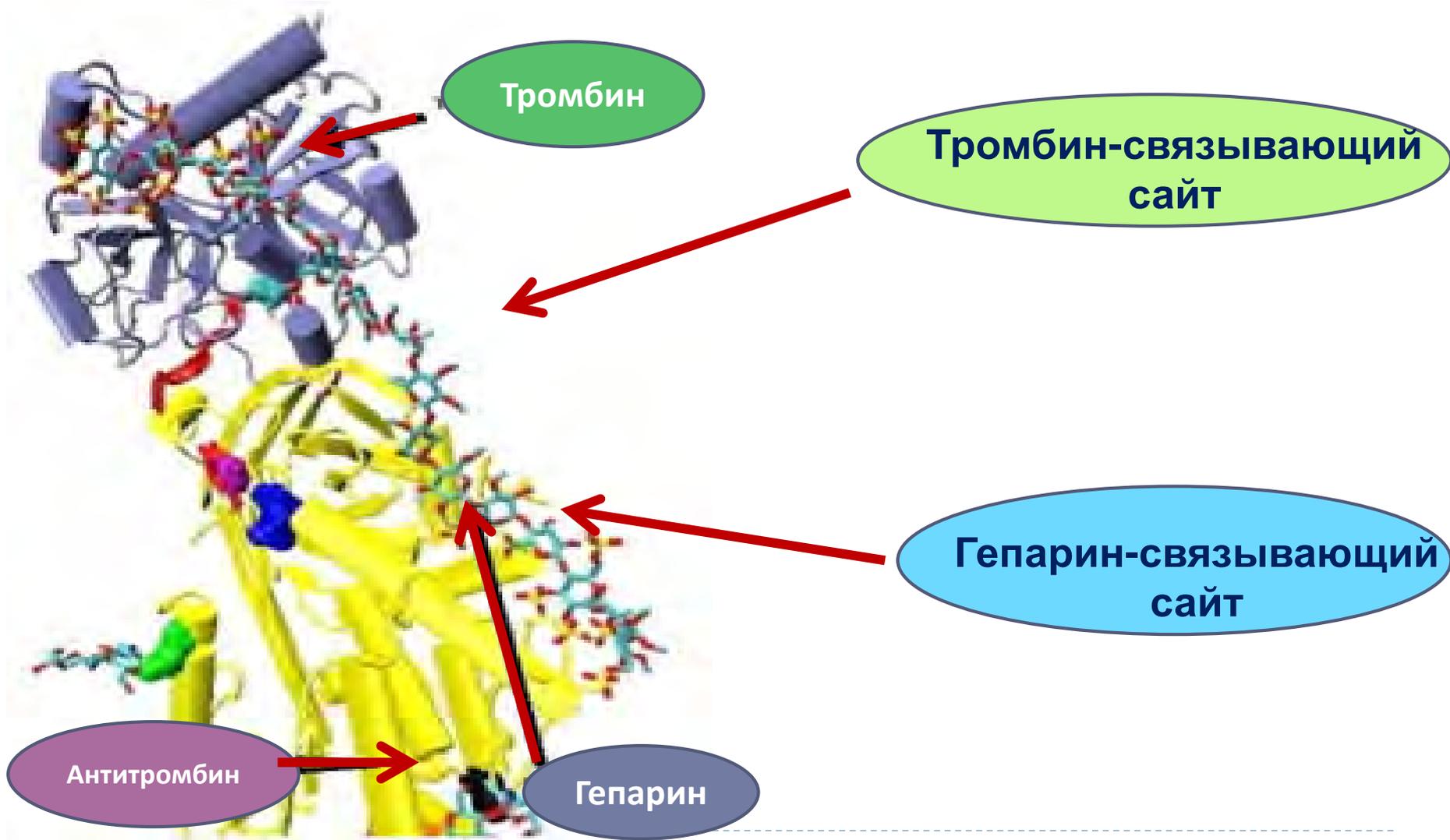


## АНТИТРОМБИН III

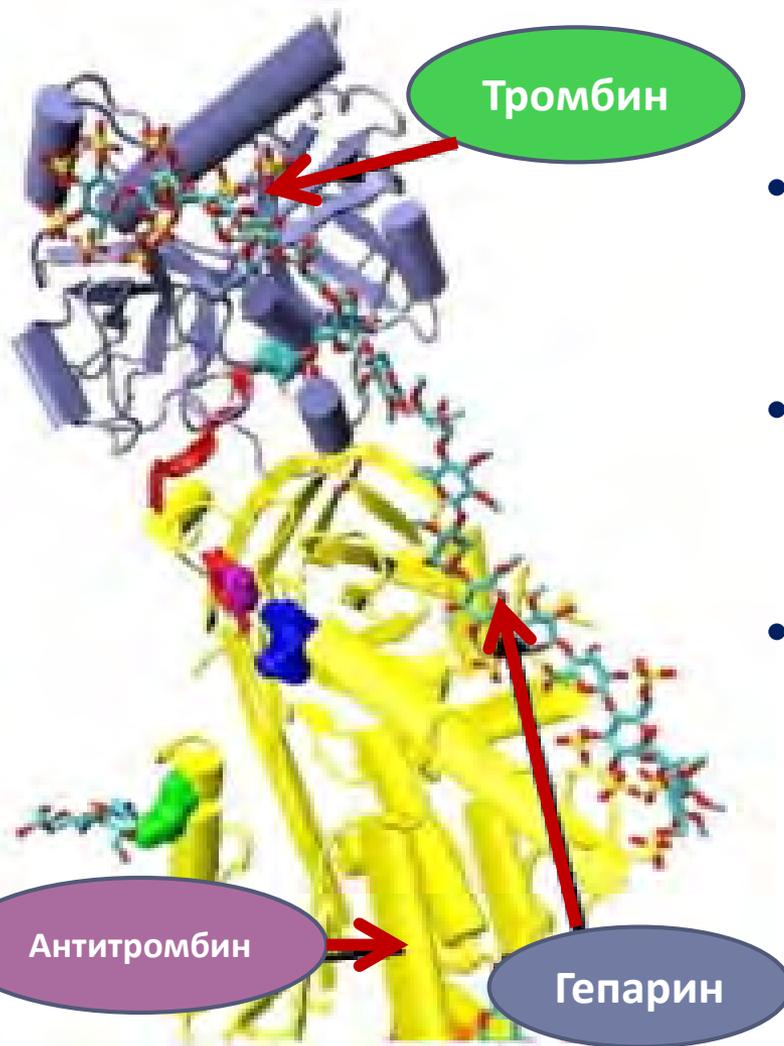
- **Принадлежит семейству серпинов** – ферментов, ингибирующих сериновые протеазы, к которым относятся многие плазменные факторы свертывания, каллекреин, плазмин и урокиназа.
- **Инактивирует тромбин, факторы VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa**, образуя необратимое соединение.
- **Синтезируется** в печени и эндотелии.
- **Представляет собой гликопротеин** с молекулярной массой 58 000 дальтон и содержанием в плазме около 125-150 мг/мл и показателями активности - 80-120%.
- **Концентрация антитромбина III** в популяции здоровых людей переменна и зависит от пола, возраста и расовой принадлежности, что затрудняет диагностику отклонений его показателей.



# АНТИТРОМБИН III + ТРОМБИН + ГЕПАРИН



# АНТИТРОМБИН III - ПЛАЗМЕННЫЙ КОФАКТОР ГЕПАРИНА



- При самостоятельном воздействии антитромбина III инактивация тромбина протекает медленно.
- В присутствии гепарина инактивация тромбина значительно ускоряется.
- В случае выраженного снижения уровня антитромбина III гепарин не может реализовать свое антикоагулянтное действие.



# АНТИТРОМБИН III – ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

- угнетение миграции и адгезии лейкоцитов;
- снижение содержания TNF, концентрации ядерного фактора kB (NF-kB), контролирующего экспрессию процессов иммунного ответа и воспаления в моноцитах и эндотелии;
- уменьшение продукции провоспалительных цитокинов.

1. La Farina F, Raparelli V, Napoleone L, Guadagni F, Basili S, Ferroni P. Inflammation and thrombophilia in pregnancy complications: Implications for risk assessment and clinical management. *Cardiovascular and Hematological Disorders - Drug Targets*. 2015;15(3):187-203.
2. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Мьller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients (Review). *Cochrane database of systematic reviews*, 2016,2:CD005370.DOI: 10.1002/14651858.CD005370.pub3.
3. Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(4):712-28.
4. Oelschläger C, Römisch J, Staubitz A, Stauss H, Leithäuser B, Tillmanns H, et al. Antithrombin III inhibits nuclear factor kappa B activation in human monocytes and vascular endothelial cells. *Blood*. 2002;99:4015-20.

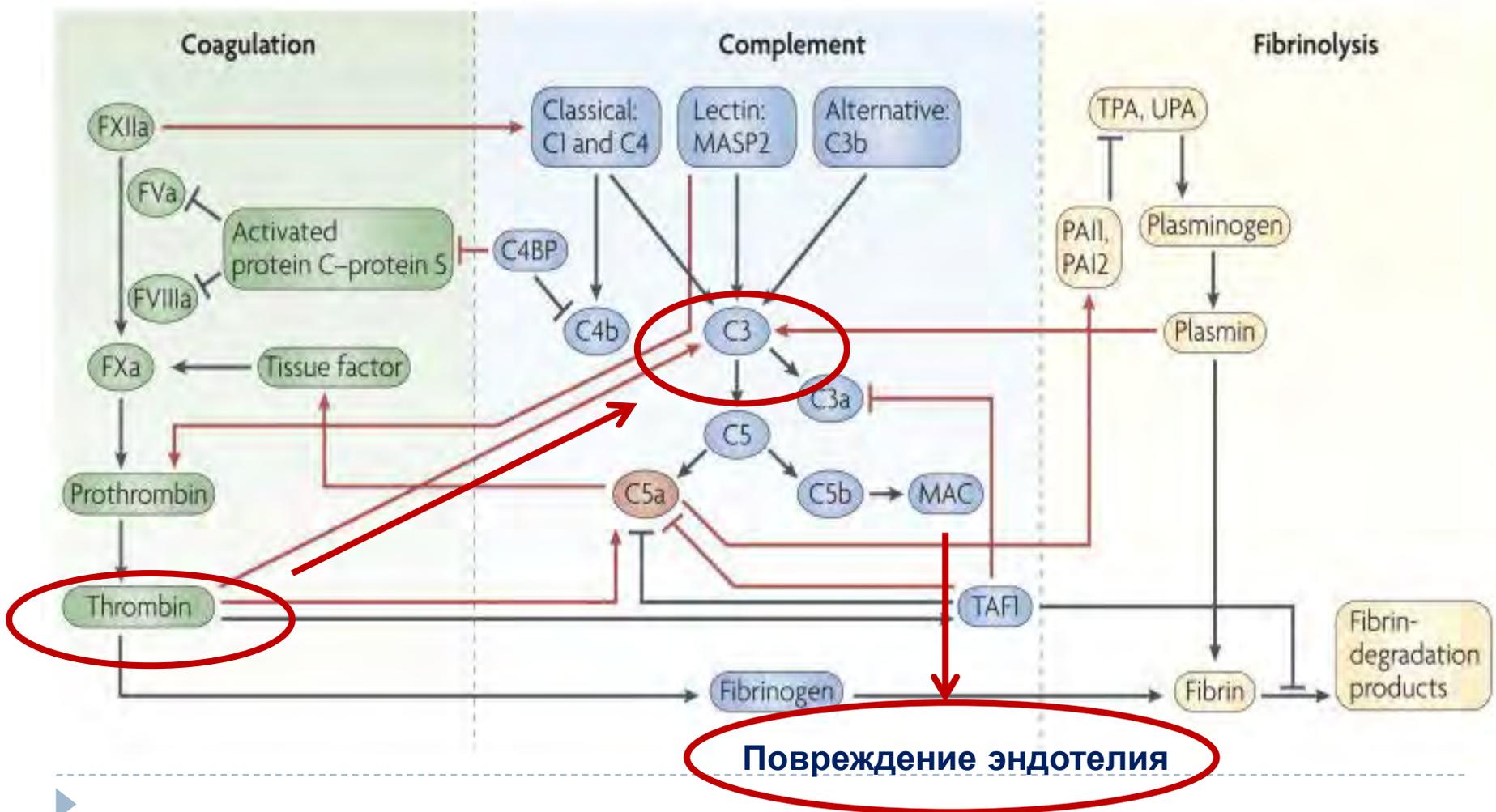


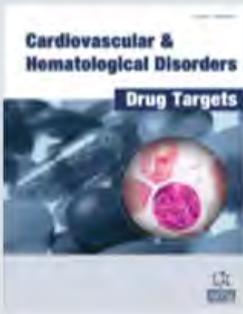
# ТРОМБИНЗАВИСИМЫЙ ПУТЬ АКТИВАЦИИ C3-КОМПОНЕНТА СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Rittirsch Daniel, Flierl MA, Ward PA.

Harmful molecular mechanisms in sepsis.

Nat Rev Immunol. 2008 Oct;8(10):776-87. doi: 10.1038/nri2402





# Inflammation and Thrombophilia in Pregnancy Complications: Implications for Risk Assessment and Clinical Management

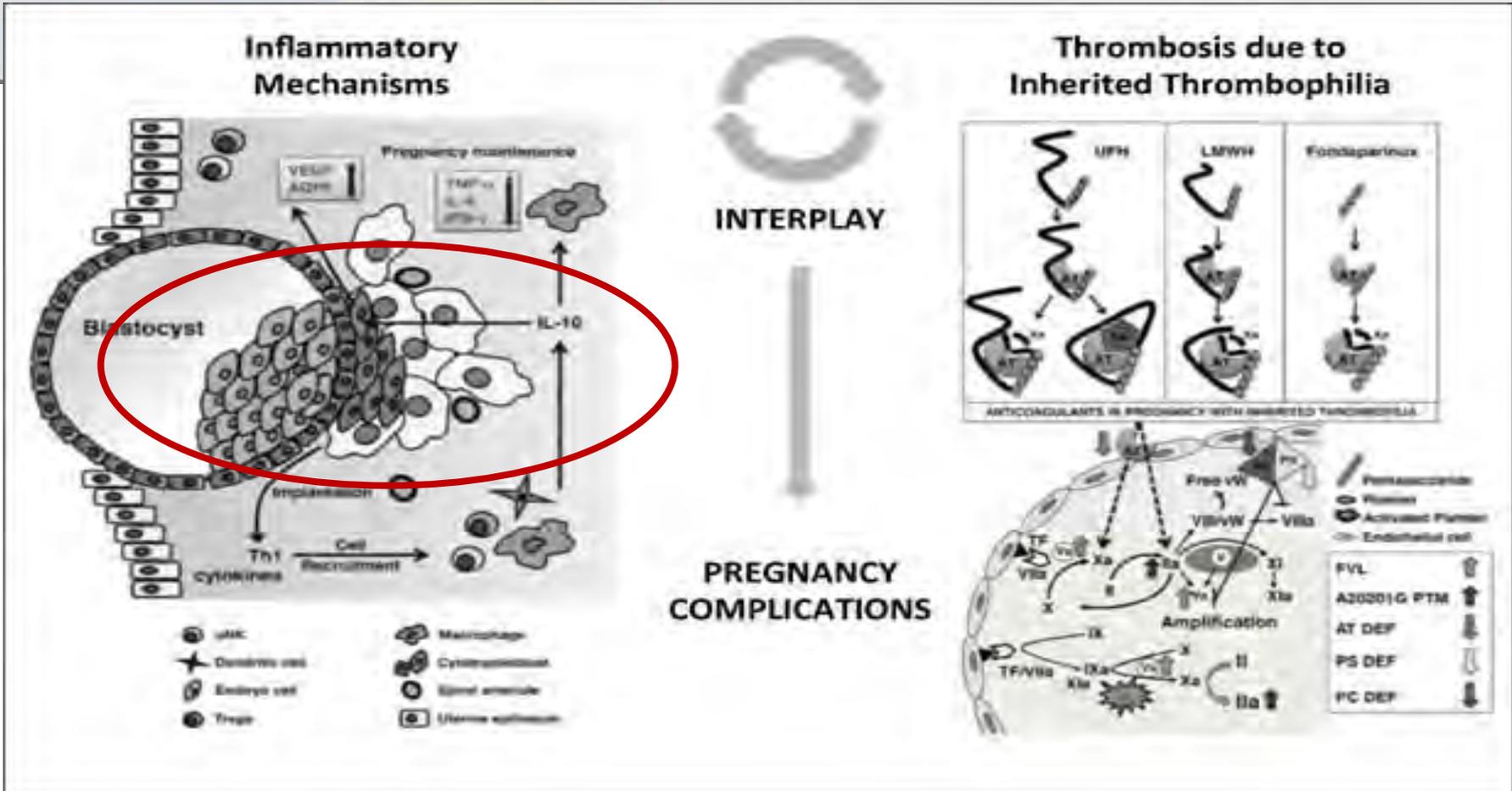
**Author(s):** Francesca La Farina, Valeria Raparelli, Laura Napoleone, Fiorella Guadagni, Stefania Basili, Patrizia Ferroni.

**Journal Name:** Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets

**Volume 15 , Issue 3 , 2015**

**DOI :** 10.2174/1871529X16666160101122530

**Purchase PDF**



**повышенное потребление антитромбина III реакциями  
воспаления в области плацентарной площадки**



**активация тромбина, активация С3-компонента,  
тромбофилия, неконтролируемый микротромбоз сосудов  
плаценты, образование МАК**



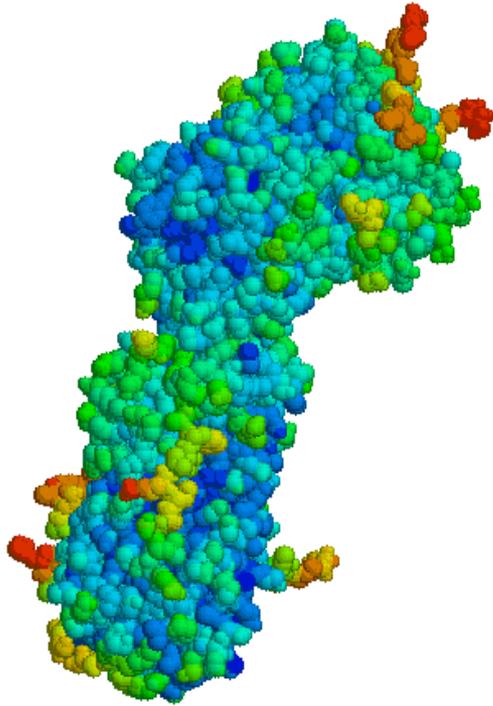
**патология имплантации и инвазии трофобласта**



**генерализованное повреждение эндотелия, органная дисфункция  
при преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдроме**



# НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ АНТИТРОМБИНА III



- **Открыт в 1965 году Олафом Эгебергом**, им же был предложен термин «тромбофилия» при указанном состоянии.
- **Распространенность** в популяции: 1:2000-1:5000, достигает 0,03%, а среди пациентов с клинически значимыми эпизодами венозных тромбоэмболических осложнений и заболеваний (ВТЭО) – до **3-8%**.
- **Изучено около 80 мутаций** в гене антитромбина, локализующемся в хромосоме 1 (q23–25). Наследуется дефицит антитромбина III по аутосомно-доминантному типу.
- **Гомозиготное носительство несовместимо с жизнью** ввиду тяжелого венозного тромбоза сразу после рождения.



## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ АНТИТРОМБИНА III

- **До 50% больных** имеют «бессимптомный» дефицит антитромбина III.
- **Манифестация дефицита** – в возрасте 20-30 лет (ВТЭО, инсульты, инфаркты).
- **Клиника дефицита** проявляется при снижении активности антитромбина III менее 70%.
- **Виды наследственного дефицита:**
  - I тип – количественный (снижение синтеза);
  - II тип – уменьшение функциональной активности при нормальной продукции.



## ПРИОБРЕТЕННЫЙ ДЕФИЦИТ АНТИТРОМБИНА III

- Обширные хирургические вмешательства
- Заболевания печени
- ДВС-синдром
- Массивный тромбоз
- Сепсис
- Длительное введение гепарина
- Прием пероральных контрацептивов
- Нефротический синдром
- **Беременность - ???**



## Меняется ли уровень антитромбина III при физиологической беременности?

Традиционно принято считать, что уровень антитромбина III остается стабильным в течение всего периода гестации

Неделя беременности	Референсные значения
13-21-я	74 - 115 %
21-29-я	73 - 114 %
29-35-я	76 - 112 %
35-42-я	70 - 116 %

- Sekiya A, Hayashi T, Kadohira Y, Shibayama M, Tsuda T, Jin X et al. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy. Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23(7):844-850.

- Hammerova L, Chabada J, Drobny J, Batorova A. Longitudinal evaluation of markers of hemostasis in pregnancy. Bratisl Lek Listy. 2014;115(3):140-4.



# НОРМАЛЬНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ МОЖЕТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ ДЕФИЦИТОМ АНТИТРОМБИНА III

Thrombosis Research 134 (2014) 648–651



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/thromres](http://www.elsevier.com/locate/thromres)



Regular Article

## Characterization of antithrombin levels in pregnancy<sup>☆</sup>

Andra H. James<sup>a,\*</sup>, Eleanor Rhee<sup>a</sup>, Betty Thames<sup>b</sup>, Claire S. Philipp<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics & Gynecology, Duke University, Durham, NC, USA

<sup>b</sup> Department of Medicine, Duke University, Durham, NC, USA

<sup>c</sup> Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA



305 здоровых  
беременных женщин

### ARTICLE INFO

Article history:  
Received 21 April 2014

### ABSTRACT

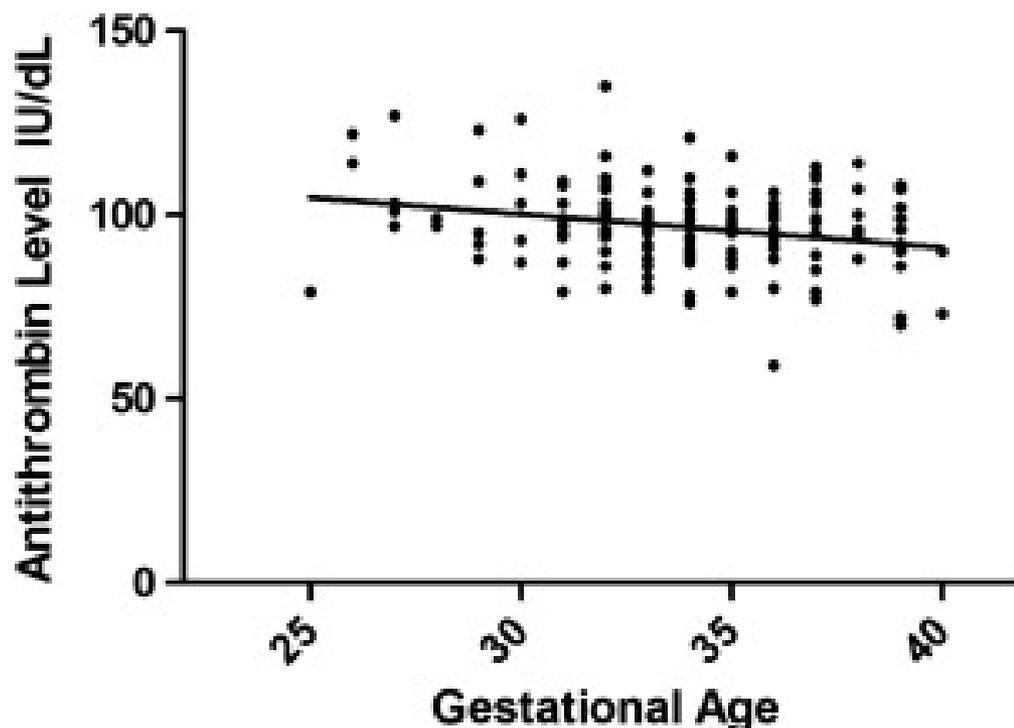
**Objective:** To characterize antithrombin (AT) levels in normal pregnancy.

**Methods:** We performed secondary analyses with data from 3 studies. Using a single measurement from each

«...The purpose of this study was to characterize AT levels in normal pregnancy...»

«...Целью данного исследования было охарактеризовать уровень антитромбина при нормально протекающей беременности...»

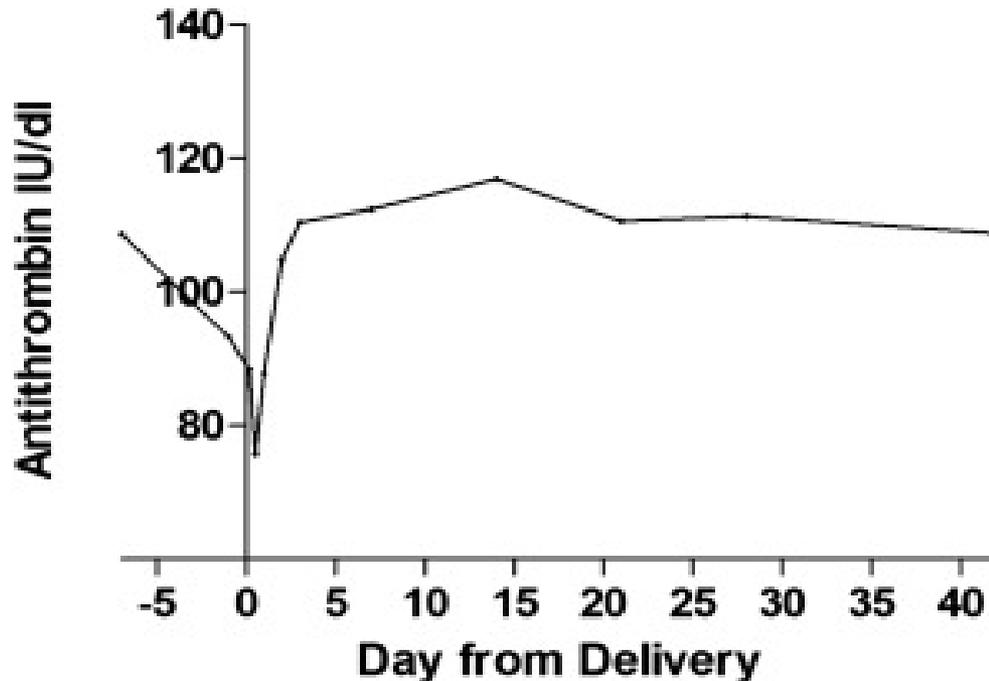
... наблюдалась отрицательная корреляция уровня антитромбина III с гестационным возрастом...



- к концу первого триместра наблюдалось снижение содержания антитромбина III на **20%** по сравнению с исходным уровнем;
- к концу третьего – еще на **13%**;



## Уровень антитромбина III в послеродовом периоде



- наименьших значений показатели антитромбина III достигали **через 12 часов после родов**, что авторы исследования связывали с потреблением изучаемого антикоагулянта во время родовой деятельности;
- к исходному состоянию уровень антитромбина III возвращался только **через 72 часа после родов**.

## КЛИНИКА ДЕФИЦИТА АНТИТРОМБИНА III ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

- Severe antithrombin deficiency in pregnancy: Achieving adequate anticoagulation. S. Obstet Med. **2019** Mar;12(1):45-51.
- The influence of specific mutations in the AT gene (SERPINC1) on the type of pregnancy related complications. Thromb Res. **2019** Jan;173:12-19.
- Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. J Perinat Med. **2018** May 24;46(4):411-417.
- Management of hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. Thromb Res. **2017** Sep;157:41-45.
- Уровень антитромбина III у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности. Тромбоз, гемостаз и реология. **2017**;1(69):30-33.
- Potential value of coagulation parameters for suggesting preeclampsia during the third trimester of pregnancy. Am J Med Sci. **2017**;354(1):39-43.
- Antithrombin deficiency in pregnancy. BMJ Case Rep. 2016 May 20;**2016**.
- ... ..



## КЛИНИКА ДЕФИЦИТА АНТИТРОМБИНА III ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

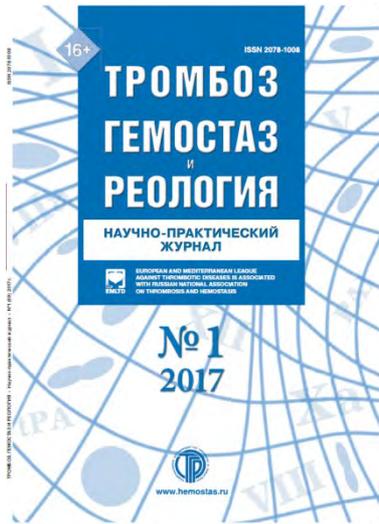
- тромботические поражения плаценты;
- нарушения плацентарной функции;
- привычное невынашивание беременности;
- **преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром;**
- антенатальная гибель плода;
- системные тромбоэмболические осложнения.



## ДЕФИЦИТ АНТИТРОМБИНА III И ПРЕЭКЛАМПСИЯ

- Александров И.В., Беломестнов С.Р., Матковский А.А., Быков А.С., Жилин А.В., Куликов А.В. Уровень антитромбина III у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности. Тромбоз, гемостаз и реология. 2017;1(69):30-33.
- Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. Hypertension. 2005;46(6):1270-4.
- Osmanağaoğlu MA, Topçuoğlu K, Ozeren M, Bozkaya H. Coagulation inhibitors in preeclamptic pregnant women. Arch Gynecol Obstet. 2005;271(3):227-30.
- Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. Clin Appl Thromb Hemost. 2007;13(2):852-91.
- Tanjung MT, Siddik HD, Hariman H, Koh SC. Coagulation and fibrinolysis in preeclampsia and neonates. Clin Appl Thromb Hemost. 2005;11(4):467-473.
- Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(1):46.e1-5.





## Уровень антитромбина III у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности

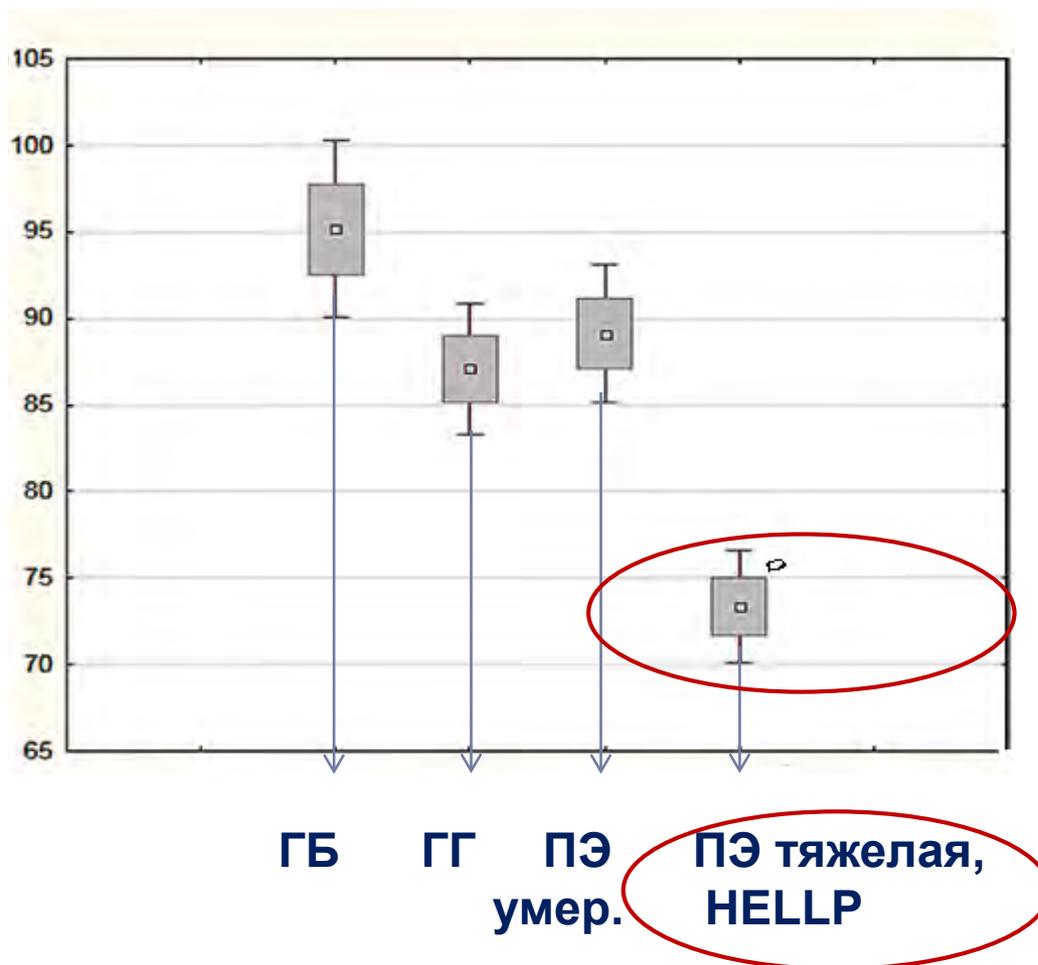
И.В. Александров, С.Р. Беломестнов, А.А. Матковский  
А.С. Быков, А.В. Жилин, А.В. Куликов

### Обследовано 203 беременных женщины:

- 1 группа (n = 29) женщины с гипертонической болезнью 1 степени, 1-2 стадии;
- 2 группа (n = 61) женщины с гестационной гипертензией;
- 3 группа (n = 36) женщины с умеренной преэклампсией;
- 4 группа (n = 77) женщины с тяжёлой преэклампсии, включая ее осложнения в виде HELLP-синдрома (n = 10).

# Сравнение активности антитромбина III у женщин с гипертензивными расстройствами

АТ-III(%)



**Александров И.В., Беломестнов С.Р., Матковский А.А., Быков А.С.,  
Жилин А.В., Куликов А.В.**

**«Уровень антитромбина III у женщин с гипертензивными расстройствами во  
время беременности»**

**Тромбоз, гемостаз и реология. 2017;1(69):30-33.**

### **Выводы:**

1. Сниженный уровень антитромбина III у женщин с гипертензивными нарушениями при беременности менее показателей «нормального» уровня является **достоверным независимым критерием тяжести преэклампсии.**
2. Снижение активности антитромбина III у женщин с гипертензивными нарушениями при беременности до уровня нижней границы нормы может служить **предиктором развития тяжёлой преэклампсии.**
3. **Первые сутки после родоразрешения, сопровождаясь дальнейшим снижением уровня антитромбина III, являются периодом, опасным с точки зрения развития преэклампсии и ее осложнений.**



# ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА АНТИТРОМБИНА III



[Intensive Care Medicine](#)

April 2016, Volume 42, [Issue 4](#), pp 505–520 | [Cite as](#)

## Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

Authors

[Authors and affiliations](#)

Mikkel Allingstrup , Jørn Wetterslev, Frederikke B. Ravn, Ann Merete Møller, Arash Afshari

Systematic Review

First Online: 09 February 2016

16

Shares

2k

Downloads

22

Citations

**Анализировали 30 РКИ (3933 участника исследований)**

**Основной целью мета-анализа**

являлась оценка влияния заместительной терапии антитромбином III на летальность у пациентов в критических состояниях и выявление побочных явлений на фоне данного лечения.



# ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА АНТИТРОМБИНА III ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯХ

- **Masahiro Maki и соавт., 2000.:**
  - регресс признаков тяжелой преэклампсии,
  - продление беременности,
  - увеличение массы тела у новорожденных по сравнению с группой плацебо,
  - отсутствие неблагоприятных явлений, связанных с применением антитромбина III.
- **Takaaki Kobayashi и соавт., 2003:**
  - уменьшение степени тяжести преэклампсии,
  - позитивная динамика состояния плода и показателей коагуляции,
  - отсутствие осложнений применения антитромбина III.
- **Hiroshi Sameshima и соавт., 2008:**
  - продление срока беременности при тяжелой преэклампсии,
  - увеличение показателей массы тела у новорожденных.



# ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА АНТИТРОМБИНА III ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯХ

- **Delia Paternoster и соавт., 2004:**

## **Сравнивали:**

- эффективность стандартных и высоких доз антитромбина III, исходя из гипотезы, что количество антитромбина III, необходимое для проявления противовоспалительных свойств при преэклампсии, намного выше, чем его дозы, требующиеся для проявления антикоагулянтного эффекта.

## **Цель работы:**

1. Изучение влияния экзогенного антитромбина III на продление срока беременности частоту случаев патологической кровопотери.
2. Изучение противовоспалительных свойств препарата при введении его в режиме высокого дозирования.



# ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА АНТИТРОМБИНА III ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯХ

- **Delia Paternoster и соавт., 2004:**

**Результаты:**

- продление беременности,
- уменьшение частоты случаев патологической кровопотери,
- более выраженное снижение уровня маркеров воспаления (мочевой кислоты, С-реактивного белка, гранулоцитарной эластазы и эндотелина) при высокодозной терапии антитромбином III по сравнению с лечением стандартными дозами.

- **И.В. Александров, С.Р. Беломестнов, А.А. Матковский, А.С. Быков, А.В. Жилин, А.В. Куликов, 2017:**

**Результаты:**

- повышение показателей антитромбина III до уровня более 80% после первого введения стандартной дозы, что не потребовало повторного введения,
  - отсутствие осложнений применения антитромбина III.
- 



## **Роль антитромбина III в прогнозировании, ранней диагностике и лечении преэклампсии и ее осложнений**

### **ВЫВОДЫ:**

1. Дефицит антитромбина III играет важную роль в развитии преэклампсии и ее осложнений, участвуя в патогенезе генерализованного повреждения эндотелия и тромбоза сосудов микроциркуляции.
2. Определение уровня антитромбина III целесообразно рекомендовать в качестве предиктора преэклампсии и ее осложнений у пациенток с высоким риском преэклампсии и, особенно, при наличии преэклампсии во время предыдущих беременностей.
3. Применение препаратов антитромбина III для заместительной терапии у пациенток с его дефицитом позволяет улучшить качество лечения преэклампсии и ее осложнений.



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

