

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБИНА III В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

Хамитов Р.Г., Шестаков Е.А., Московцева Т.К., Николаев И.С., Бранько В.В., Юдина О.В., Дементиев М.В., Федык О.В., Жибурт Е.Б.*

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_4_108

Резюме. Обоснование. Антитромбин III (АТ) – один из наиболее важных естественных ингибиторов свёртывания крови. Дефицит антитромбина обычно обнаруживается, когда у пациента случаются рецидивирующие венозные тромбозы и тромбозы лёгочной артерии. Активность антитромбина значительно усиливается в присутствии гепарина, а антикоагулянтное действие гепарина зависит от присутствия антитромбина.

Цель: выявить закономерности инфузий АТ в многопрофильном стационаре, оценить соответствие применения АТ стандартам оказания медицинской помощи.

Материалы и методы. Ретроспективно, по материалам 44221 электронных медицинских карт, изучено определение уровня в плазме крови и введение АТ III пациентам стационара Пироговского Центра в 2024 году. Данные исследования с помощью описательной статистики при уровне значимости 0,05.

Результаты. Из 44221 пациента стационара концентрацию АТ определяли у 48 человек (у 1 – дважды) (0,1%): 26 женщин и 22 мужчины в возрасте $51,8 \pm 14,2$ (здесь и далее: среднее $\pm$ стандартное отклонение) лет, от 23 до 85 лет.

Уровень АТ – $98,1 \pm 21,1\%$ (от 43 до 125%).

Летальный исход – 1 (у пациента с уровнем АТ – 43%).

37 результатов определения активности антитромбина были в границах нормы. 8 – недоступны, как правило, из-за исследования накануне выписки из стационара. 5 результатов – ниже нормы.

В 2024 г. АТ вводили 2 пациентам.

Пациент В., 34 года. Панкреонекроз, сепсис. Срок лечения 54 суток. На 3-и сутки госпитализации уровень АТ – 61%. Введено 4 флакона препарата (1 флакон в сутки). Уровень АТ вырос до 80%. Перелито 50 доз эритроцитов, 3 дозы плазмы.

Пациент М., 79 лет. Ишемический инсульт, сепсис. Срок лечения 22 суток. Введен 1 флакон препарата. Кровь не переливали.

Оба пациента выписаны с улучшением.

10 пациентов (21%) получали гемотрансфузионную терапию:

Заключение. Как определение активности, так и порядок инфузии антитромбина:

- отсутствуют в стандартах медицинской помощи,
- назначаются отдельными врачами для поиска причин возможной тромбофилии и антитромботической терапии, соответственно.

Уровень антитромбина в группе реципиентов крови составил $81,6 \pm 19,9\%$, что значимо ниже, чем в группе нерепициентов крови составил $105,8 \pm 5,7\%$ ($p = 0,001$).

Ключевые слова: антитромбин III, инфузия, дозировка, концентрация, стандарт, доказательная медицина.

Введение

Полученные в заводских условиях препараты крови успешно замещают белки плазмы, дефицитные в организме пациента [1–5]. Антитромбин III (далее – антитромбин, АТ) – это гликопротеин в плазме, который инактивирует тромбин. Молекулярная масса антитромбина 58 кДа, он содержит 432 аминокислотных остатка, принадлежит к суперсемейству серпинов

SCIENTIFIC RATIONALE FOR THE USE OF ANTITHROMBIN III IN A MULTIDISCIPLINARY CLINIC

Khamitov R.G., Shestakov E.A., Moskovtseva T.K., Nikolaev I.S., Branko V.V., Yudina O.V., Dementienko M.V., Fedyk O.V., Zhiburt E.B.*

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Rationale. Antithrombin III (AT) is one of the most important natural inhibitors of blood coagulation. Antithrombin deficiency is usually detected when a patient has recurrent venous thrombosis and pulmonary embolism. Antithrombin activity is significantly enhanced in the presence of heparin, and the anticoagulant effect of heparin depends on the presence of antithrombin.

Objective: to identify patterns of AT infusions in a multidisciplinary hospital, to assess the compliance of AT use with medical care standards.

Methods. Retrospectively, based on the materials of 44,221 electronic medical records, the determination of plasma levels and the administration of AT to patients of the Pirogov Center hospital in 2024 were studied. The data were analyzed using descriptive statistics at a significance level of 0.05.

Results. Of the 44,221 patients of the hospital, the AT concentration was determined in 48 people (in 1 – twice) (0.1%): 26 women and 22 men aged 51.8 ± 14.2 (hereinafter: mean $\pm$ standard deviation) years, from 23 to 85 years.

AT level – $98.1 \pm 21.1\%$ (from 43 to 125%).

Fatal outcome – 1 (in a patient with an AT level of 43%).

37 antithrombin activity results were within normal limits. 8 – unavailable, usually due to testing on the eve of hospital discharge. 5 results – below normal.

In 2024, AT was administered to 2 patients.

Patient V., 34 years old. Pancreatic necrosis, sepsis. Treatment period is 54 days. On the 3rd day of hospitalization, the AT level was 61%. 4 vials of the drug were administered (1 vial per day). The AT level increased to 80%. 50 doses of red blood cells and 3 doses of plasma were transfused.

Patient M., 79 years old. Ischemic stroke, sepsis. Treatment period is 22 days. 1 vial of the drug was administered. No blood was transfused.

Both patients were discharged with improvement.

10 patients (21%) received blood transfusion therapy:

Conclusion. Both the determination of activity and the order of antithrombin infusion:

- are absent from the standards of medical care,
- are prescribed by individual doctors to search for the causes of possible thrombophilia and antithrombotic therapy, respectively.

The level of antithrombin in the group of blood recipients was $81.6 \pm 19.9\%$, which is significantly lower than in the group of non-recipients of blood was $105.8 \pm 5.7\%$ (t-criterion 3.501, $p = 0.001$).

Keywords: antithrombin III, infusion, dosage, concentration, standard, evidence-based medicine.

* e-mail: zhiburteb@pirogov-center.ru

ретенным дефицитом антитромбина и повышенным риском развития тромботических заболеваний у любого человека с таким дефицитом. Дефицит антитромбина обычно обнаруживается, когда у пациента случаются рецидивирующие венозные тромбозы и тромбоэмболия лёгочной артерии.

Антитромбин в наибольшей степени ингибирует тромбин и фактор Ха, а также факторы VIIa, IXa, XIa, XIIa, калликреин и плазмин. Активность антитромбина значительно усиливается в присутствии гепарина, а антикоагулянтное действие гепарина зависит от присутствия антитромбина¹. Гепарансульфат естественным образом покрывает поверхность эндотелиальных клеток, локально повышая активность антитромбина.

Наследственный дефицит антитромбина – это гиперкоагулянтное состояние с повышенным в 5–50 раз риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Дефицит антитромбина имеет аутосомно-доминантное наследование, встречаясь у 0,02–0,17% общей популяции и у 1–5% пациентов с ВТЭ. Первая ВТЭ обычно возникает в возрасте 10–50 лет, что аналогично дефициту протеина С и протеина S. Риск тромбоза выше при дефиците антитромбина, чем при дефиците протеина С или протеина S, при мутации фактора V Лейден или при мутации протромбина G20210A. Даже незначительно низкий уровень антитромбина (<5-го перцентиля нормы) связан с повышенным риском рецидива ВТЭ [6].

Приобретённый дефицит антитромбина возникает в результате трёх разных механизмов. Первый механизм – повышенная экскреция, которая может наблюдаться при почечной недостаточности, сопровождающейся протеинурией нефротическим синдромом. Второй механизм – снижение выработки, наблюдаемое при печёночной недостаточности или циррозе, а также при незрелости печени, вызванной преждевременными родами. Третий механизм связан с ускоренным потреблением кислорода, которое наиболее выражено при тяжёлых травмах, но может наблюдаться и в меньшей степени в результате таких вмешательств, как серьёзное хирургическое вмешательство или искусственное кровообращение [7].

Антитромбин упомянут в 105 клинических рекомендациях. Три примера таких упоминаний:

1. «Рекомендуется всем пациентам с аневризмами грудной и торако-абдоминальной аорты, госпитализирующимся в стационар для оперативного лечения ... выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового (тромбопластинового) времени

в крови (ПТИ), определение концентрации Д-димера в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови), определение международного нормализованного отношения (МНО) для прогноза риска периперационных кровотечений»².

2. «терапия глюкокортикоидами, антрациклинами и особенно аспарагиназой** может приводить к тяжёлому приобретённому дефициту белков класса серпинов (ингибиторов серинсодержащих протеаз), преимущественно антитромбина (АТ) и альфа-1-антитрипсина. Распространённость этих осложнений 2,1 – 15%. АТ представляет собой основной физиологический ингибитор тромбина и факторов свертывания IXa, Xa, XIa. Он также является антагонистом фактора свертывания VII, ускоряя диссоциацию комплексов, образованных фактором VIIa и тканевым фактором. АТ образует необратимые связи с активными ферментами, лишаящие их протеолитической активности. Кроме того, при использовании аспарагиназы** сообщалось об изменении конформации молекулы АТ, что приводило к утрате стабильности и, в результате, образованию агрегатов белка, накапливавшихся в цистернах эндоплазматического ретикула. Таким образом, пациенты, которым вводят аспарагиназу**, характеризуются повышенным риском тромбозов. Хотя снижение концентрации АТ часто сопровождается гипофибриногемией, было показано, что низкая концентрация фибриногена предрасполагает в большей степени к тромбозам, нежели к кровотечениям»³.

3. «При сепсисе уровень антитромбина III снижается за счет повышенной сосудистой проницаемости (экстравазации), потребления при патологически активированной коагуляции, расщепления протеазами и замедления синтеза в печени вследствие нарушения ее функции. При снижении активности антитромбина III менее 70% его стремятся восстановить трансфузией СЗП или введением препарата антитромбина III, чтобы способствовать развитию антикоагулянтного эффекта препаратов группы гепарина. Однако доказательства целесообразности рутинного использования антитромбина III при ДВС-синдроме, индуцированном развитием сепсиса, не получены. Крупномасштабное исследование 3-й фазы, в котором также изучалось влияние высоких доз антитромбина III на исходы сепсиса, пользы от его использования не выявило, но зафиксировало усиление кровоточивости»⁴.

Парадоксально, но антитромбин не упомянут ни в одном действующем на 21.07.2025 стандарте медицинской помощи: ни в качестве предмета лабораторных исследований, ни в качестве лекарственного препарата.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Антитромбин III человеческий. Регистрационный номер: ЛП – №(002677) – (РГ-РУ) / https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=321e7941-3fb9-452f-8660-e5215256b6b8.

² Клинические рекомендации «Аневризмы грудной и торакоабдоминальной аорты», ID: 919_1 (2025).

³ Это точная цитата из Клинические рекомендации «Острый лимфобластный лейкоз» ID: 529_2 (2024).

⁴ Клинические рекомендации «Сепсис (у взрослых)», ID: 898_1 (2024).

Цель исследования: выявить закономерности определения уровня антитромбина в многопрофильном стационаре, оценить соответствие исследования и применения антитромбина стандартам оказания и уровню развития медицинской помощи.

Материалы и методы

Ретроспективно, по материалам электронных медицинских карт, изучено определение уровня и введение антитромбина пациентам стационара Пироговского Центра в 2024 г.

Уровень АТ определяли кинетическим колометрическим методом с использованием хромогенного субстрата (Берихром Антитромбин III, 6x15 мл Тромбина S (Сименс, Германия) на коагулометре Sysmex CS 5100 (Япония). Диапазон нормальных значений – 75–125%.

Данные исследованы с помощью описательной статистики при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

Из 44221 пациента стационара концентрацию АТ определяли у 48 человек (у 1 – дважды) (0,1%): 26 женщин и 22 мужчины в возрасте $51,8 \pm 14,2$ (здесь и далее: среднее $\pm$ стандартное отклонение) лет, от 23 до 85 лет.

Уровень АТ – $98,1 \pm 21,1\%$ (от 43 до 125%).

Летальный исход – 1 (у пациента с уровнем АТ – 43%).

Определение АТ выполняли пациентам 4 отделений:

ОННМК (n = 30),

Терапии №2 (n = 8),

Отделение анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения №2 (n = 7),

ОГХсБТКМиГСК (Гематология) (n = 3).

Определение активности антитромбина назначали 11 врачей. В «тройке лидеров» 2 невролога и 1 терапевт: 14, 9 и 5 назначений, соответственно.

Диагнозы:

- ишемические инсульт – 21 (44%),
- ишемическая атака, другие нарушения мозгового кровообращения – 5 (10%),
- гипертоническая болезнь – 3 (6%),
- диссекция артерий – 3 (6%),
- сепсис – 2 (4%),
- ИБС, гастрит, колит, панкреонекроз, перитонит, пневмония, протезирование клапана сердца, ревматоидный артрит, субарахноидальное кровоотечение, ТЭЛА, множественная миелома, лимфома Ходжкина, острый лейкоз – по 1 (2%).

Одна история болезни была недоступна для исследования.

37 результатов определения активности антитромбина были в границах нормы. 8 – недоступны, как правило из-за исследования накануне выписки из стационара. 5 результатов – ниже нормы: 61 (два), 53, 49 и 43%.

В России зарегистрирован один препарат антитромбина – Антитромбин III человеческий (Такеда Мануфактуринг Австрия АГ), лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, в дозировке 500 МЕ и 1000 МЕ.

1 МЕ антитромбина соответствует активности этого белка в 1 мл нормальной донорской плазмы.

Показания к применению:

- врождённая или приобретённая недостаточность антитромбина с активностью антитромбина в плазме менее 70% от нормальной с целью профилактики и лечения тромботических или тромбоэмболических осложнений,
- хирургические процедуры или беременность и роды у пациентов с врождённой недостаточностью антитромбина,
- недостаточный ответ или отсутствие ответа на гепарин,
- тромбоз или риск его развития у пациентов с нефротическим синдромом,
- тромбоз или риск его развития у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника,
- хирургическое вмешательство или кровотечение у пациентов с тяжёлой печеночной недостаточностью, особенно у пациентов, получающих лечение концентратами факторов свёртывания.

Фактически 500 МЕ антитромбина содержатся в двух, а 1000 МЕ – в четырёх контейнерах с донорской плазмой. Следует иметь в виду, однако, что активность антитромбина у доноров не контролируется и весьма вариабельна. Введение больших объёмов донорской плазмы чревато трансфузионными реакциями, в частности циркуляторной перегрузкой и повреждением лёгких (ТРАЛИ) [8–11].

Лечение пациентов с дефицитом антитромбина зависит от клинической картины и должно подбираться индивидуально, но в целом делится на три категории: лечение острой венозной тромбоэмболии, краткосрочная тромбопрофилактика в клинических условиях высокого риска и долгосрочная антикоагулянтная тромбопрофилактика у пациентов с симптомами [12].

В ОАРИТ антитромбин назначают при проведении профилактики тромбоза гепарином, если при увеличении его дозы до 30000 Ед/сутки не удается достичь целевых значений АЧТВ (60 сек).

В 2024 году 2 пациента получили 4 и 1 дозу по 1000 МЕ, соответственно.

В 2024 году АТ вводили 2 пациентам.

Пациент В., 34 года. Панкреонекроз, сепсис. Срок лечения 54 дня. На 3й день госпитализации уровень АТ – 61%. Введено 4 флакона препарата (1 флакон в день). Уровень АТ вырос до 80%. Перелито 50 доз эритроцитов, 3 дозы плазмы.

Пациент М., 79 лет. Ишемический инсульт, сепсис. Срок лечения 22 дня. Введен 1 флакон препарата. Кровь не переливали.

Оба пациента выписаны с улучшением.

10 пациентов (21%) получали гемотрансфузионную терапию:

- эритроциты (n = 10) – от 1 до 50, всего 103 дозы,
- тромбоциты (n = 2) – 8 и 31, всего 39 доз,
- плазма (n = 7) – от 1 до 16, всего 44 дозы.

Уровень антитромбина в группе реципиентов крови составил $81,6 \pm 19,9\%$, что значимо ниже, чем в группе нереципиентов крови составил $105,8 \pm 5,7\%$ (t-критерий 3,501, p = 0,001).

Заключение

Как определение активности так и порядок инфузии антитромбина:

- отсутствуют в стандартах медицинской помощи,
- назначаются отдельными врачами для поиска причин возможной тромбофилии и антитромботической терапии, соответственно.

Уровень антитромбина в группе реципиентов крови составил $81,6 \pm 19,9\%$, что значимо ниже, чем в группе нереципиентов крови составил $105,8 \pm 5,7\%$ (t-критерий 3,501, p = 0,001).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Жибурт Е.Б. Переливание крови: история и современность (к 100-летию переливания крови в России) // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т.14. – №4. – С.4-11. [Shevchenko YL, Karpov OE, Zhiburt EB. Blood transfusion: history and modernity (on the 100th anniversary of blood transfusion in Russia). Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2019; 14(4): 4-11. (In Russ.)] doi: 10.25881/VPNMSC.2020.29.78.001.
2. Похабов Д.С., Шестаков Е.А., Гусаров В.Г. и др. Научное обоснование совершенствования клинического применения альбумина в многопрофильной клинике // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2024. – №19(4). – С.68-73. [Pokhabov DS, Shestakov EA, Gusarov VG, et al. Scientific rationale for improving the clinical use of albumin in a multidisciplinary clinic. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2024; 19(4): 68-73. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2024_19_4_68.
3. Похабов Д.С., Шестаков Е.А., Мельниченко В.Я. и др. Научное обоснование применения иммуноглобулина в многопрофильной клинике // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2025. – №20(2). – С.57-60. [Pokhabov DS, Shestakov EA, Melnichenko VY, et al. Scientific rationale for the use of immunoglobulin in a multidisciplinary clinic. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2025; 20(2): 57-60. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2025_20_2_57
4. Жибурт Е.Б., Хамитов Р.Г., Похабов Д.С. и др. Новое в трансфузиологии (на конгрессе Международного общества переливания крови в Барселоне) // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2024. – Т.10. – №4 – С. 581-596. [Zhiburt EB, Khamitov RG, Pokhabov DS et al. New in transfusiology (at the congress of the International Society of Blood Transfusion in Barcelona). Gematologiya. Transfusiologiya. Vostochnaya Evropa. 2024; 10(4): 581-596. (In Russ.)] doi: 10.34883/PI.2024.10.4.008.
5. Жибурт Е.Б. Служба крови Пироговского центра: вчера, сегодня, завтра // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2006. – Т.1. – №1. – С.55-57. [Zhiburt EB. Pirogov center blood service: yesterday, today, tomorrow. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2006; 1(1): 55-57. (In Russ.)]
6. Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, et al. Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020; 18(1): 17-22. doi: 10.1111/jth.14648. PMID: 31894660.
7. Wiedermann CJ. Antithrombin as Therapeutic Intervention against Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation: Lessons Learned from COVID-19-Associated Coagulopathy. Int J Mol Sci. 2022; 23(20): 12474. doi: 10.3390/ijms232012474.
8. Жибурт Е.Б., Протопопова Е.Б., Губанова М.Н. и др. Циркуляторная перегрузка – «новое» осложнение переливания крови // Трансфузиология. – 2016. – №17(3). – С.76-89. [Zhiburt EB, Protopenova EB, Gubanova MN, et al. Circulatory overload – a “new” complication of blood transfusion. Transfuziologiya. 2016; 17(3): 76-89. (In Russ.)]
9. Чемоданов И.Г., Гореликова Л.Г., Ляковский А.И. и др. Инструмент профилактики трансфузионной циркуляторной перегрузки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №13(4). – С.93-95. [Chemodanov IG, Gorelikova LG, Lyaskovsky AI, et al. A tool for preventing transfusion circulatory overload. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2018; 13(4): 93-95. (In Russ.)]
10. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Лихонин Д.А., Караваев А.В. Переливание плазмы женщин повреждает легкие реципиента // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. – 2011. – №6(2). – С.109-111. [Zhiburt EB, Shestakov EA, Likhonin DA, Karavaev AV. Transfusion of female plasma damages the recipient's lungs Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2011; 6(2): 109-111. (In Russ.)]
11. Шихмирзаев Т.А., Чемоданов И.Г., Шестаков Е.А. и др. Фармакопрофилактика трансфузионных реакций // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №13(2). – С.95-99. [Shikhmirzaev TA, Chemodanov IG, Shestakov EA, et al. Pharmacoprophylaxis of transfusion reactions. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2018; 13(2): 95-99. (In Russ.)]
12. Rodgers GM, Mahajerin A. Antithrombin Therapy: Current State and Future Outlook. Clin Appl Thromb Hemost. 2023; 29: 10760296231205279. doi: 10.1177/10760296231205279.