Кабаева Е.Н.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Kabaeva E.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Дефицит антитромбина III: диагностика, терапия и особенности ведения пациенток с беременностью

Antithrombin III Deficiency: Diagnosis, Therapy and Management of Patients with Pregnancy

---

Резюме

Дефицит антитромбина 3 (АТЗ) является редкой тромбофилией высокого риска с частотой выявления 0,2–0,4%. Тромботические осложнения у лиц с дефицитом АТЗ составляют от 15% до 100% случаев в различных семьях. При беременности риск тромботических осложнений у данной группы пациентов увеличен в 30 раз. Дефицит АТ значительно увеличивает риск тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Несмотря на антикоагулянтную терапию лечебными дозами гепарина во время беременности и после родоразрешения, женщины с дефицитом АТ могут быть подвержены риску развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ), в том числе со смертельным исходом. Терапия таких пациенток всегда требует совместной работы врачей-акушеров, специалистов по тромбозу и гемостазу. Ввиду редкости данной патологии четких клинических протоколов на сегодняшний день не существует. Рекомендации по лечению базируются на мнениях экспертов, отдельных клинических исследованиях и описаниях клинических случаев. Тромбофилические состояния играют большую роль в генезе многих осложнений беременности. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению различных факторов свертывания, до сих пор до конца не определена тактика ведения беременности при некоторых формах тромбофилий, особенно редко встречающихся. С целью систематизации подходов к терапии и ведению беременности в различных клинических ситуациях и обсуждения роли концентрата АТЗ написана данная статья.

Ключевые слова: дефицит антитромбина 3, АТЗ, тромбофилия, беременность, венозная тромбоэмболия, тромбозы, гепарин, концентрат антитромбина 3.

Abstract

Antithrombin 3 deficiency is a rare high-risk thrombophilia with a prevalence of 0.2–0.4%. Thrombotic complications in individuals with AT3 deficiency range from 15% to 100% in different families. During pregnancy, the risk of thrombotic complications in this group of patients is 30 times higher. AT deficiency significantly increases the risk of deep vein thrombosis or pulmonary embolism (PE). Despite anticoagulant therapy with therapeutic doses of heparin during pregnancy and after delivery, women with AT deficiency may be at risk of developing VTE, including death. The therapy these patients always require the join work of doctors – obstetricians, specialists at thrombosis and hemostasis. There are no clear clinical protocols due to the rarity of this pathology.

Treatment recommendations are based on expert opinion, selected clinical studies and case reports. In order to systematize approaches to the therapy and management of pregnancy in various clinical situations and to discuss the role of antithrombin 3 concentrate, this article has been written.

Keywords: antithrombin 3 deficiency, pregnancy, venous thromboembolism, thrombosis, heparin, antithrombin 3 concentrate.

■ ВВЕДЕНИЕ

Дефицит антитромбина (АТ) относится к тромбофилии высокого риска и является достаточно редким состоянием, которое наблюдается у 0,2–0,4% населения. Предполагаемая распространенность дефицита АТ широко варьирует и, по различным данным, составляет от 1 : 500 до 1 : 5000. Этот широкий диапазон объясняется трудностями в установлении истинной распространенности данной тромбофилии, которая связана с разными подтипами дефицита АТ3. Среди других наследственных тромбофилий (за исключением гомозиготных и сложных гетерозиготных состояний) дефицит АТ несет самый высокий риск ВТЭ с предполагаемым повышением риска первой ВТЭ в 20 раз [3]. В семьях, имеющих пенетрантные гены, предполагаемый риск тромбоза составляет примерно 50%, тогда как при гетерозиготности по фактору V Лейдена пожизненный риск составляет 5% [23]. Если у пациента есть генетическая предрасположенность, тромботические эпизоды обычно дают о себе знать уже в 20–30 лет.

У пациентов с дефицитом АТ и при наличии в личном или семейном анамнезе ВТЭ дополнительные факторы риска, такие как хирургическое вмешательство, иммобилизация или беременность [5], еще больше увеличивают риск ВТЭ и требуют профилактики не только антикоагулянтами, но и концентратами АТ3. Дефицит АТ значительно увеличивает риск тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Несмотря на антикоагулянтную терапию лечебными дозами гепарина во время беременности и после родов, женщины с дефицитом АТ могут быть подвержены риску развития ВТЭ, в том числе со смертельным исходом. Профилактика с концентратами АТ может потенциально снизить этот риск в ситуациях повышенного риска, включая беременность. Кроме того, в случае острой ВТЭ и/или резистентности к гепарину, заместительная терапия концентратом АТ может использоваться вместе с гепарином. В исключительных случаях беременная женщина с дефицитом АТ может получать концентраты АТ в амбулаторных условиях вместе с антикоагулянтной терапией [2, 6]. Существует ограниченное число наблюдений и рекомендаций по ведению беременных с дефицитом АТ, в том числе и о роли концентратов АТ. В отсутствие рандомизированных клинических испытаний стратегии ведения беременности во многом основываются на историях болезни, заключениях экспертов и наблюдательных исследованиях ведения женщин с наследственной недостаточностью АТ3 во время беременности. В настоящем обзоре представлены основные положения, клинические примеры и мнения экспертов, а также обобщены современные подходы ведения пациентов.

Патогенез

Антитромбин III (АТЗ) представляет собой одноцепочечный глико-протеин, синтезируемый печенью (период полужизни – 65 ч). Ген АТЗ локализован в хромосоме 1. Антитромбин (АТ; SERPINC1) – природный антикоагулянт, который является серпином и ингибирует все сериновые протеазы системы свертывания: тромбин, факторы Ха и IXa, в меньшей степени факторы XIa и XIIa, а также калликреин и плазмин [1–4]. Ко-факторами АТЗ являются гепарины, повышающие его ферментативную активность в 1000 раз. Функция АТЗ ускоряется гепарином, протеогликанами и гепарансульфатами (экспрессируются на эндотелии сосудов) [1]. Дефицит АТ наследуется по аутосомно-доминантному типу с переменной пенетрантностью и равным распределением между полами. У пациентов с венозным тромбозом частота этого нарушения составляет 5%. Большинство из них гетерозиготны, и уровень АТЗ в плазме составляет 40–70% от нормы. Гомозиготные пациенты встречаются очень редко. Тромботические осложнения у лиц с дефицитом АТЗ составляют от 15% до 100% в различных семьях.

Известны 2 типа наследственного дефицита АТЗ. Выделяют количественные (тип I) и качественные (тип II) дефекты АТЗ. Тип I характеризуется уменьшенным количеством АТ и его дисфункцией (снижен синтез). Молекулярный дефект при типе I связан с делециями гена, кратковременными вставками или делециями (мутации сдвига рамки) и единичными заменами нуклеотидов (нонсенс- или миссенс-мутации). При типе II нарушается функция АТЗ, но его количество остается нормальным (нарушена структура). У пациентов с дефектами 1-го типа антиген АТЗ снижен аналогично уровню и активности. При дефиците АТЗ II типа уровень в норме, но молекула АТ дисфункциональна, и, следовательно, активность АТ снижена. Дефекты АТ II типа дифференцируются на 3 варианта в зависимости от локализации мутации: дефекты реактивного сайта, в которых происходит связывание тромбина и АТ (аномальный активный центр АТЗ (сайт ингибирования)); дефекты сайта связывания гепарина (HBS); мутации с плейотропным дефектом сайтов ингибирования гепарина и протеазы. Молекулярный дефект при типе II вызван миссенс-мутациями, приводящими к замене аминокислот. Хотя четкой связи между гетерозиготной недостаточностью АТ и артериальным тромбозом не выявлено, продемонстрировано, что носители гомозиготной мутации АТ находятся в зоне повышенного риска артериального тромбоза [17, 22].

Дефекты HBS II типа встречаются относительно часто по крайней мере в Европе, но связаны с низким риском ВТЭ, за исключением случаев гомозиготности, при которых распространены очень тяжелые тромботические события и осложнения беременности [18, 22–24]. Дефицит АТЗ I типа обычно вызван бессмысленными или нулевыми мутациями SERPINC1 (что объясняет их фенотип) или дефектами сплайсинга. Дефицит типа II почти исключительно вызван миссенс-мутациями [1, 26, 27]. Предполагаемая распространенность дефицита АТ составляет от 0,02% до 0,2% в общей популяции и от 1% до 5% у пациентов с ВТЭ. У пациентов с наследственной недостаточностью АТЗ 60% ВТЭ-событий происходят спонтанно, 40% – вторичны и связаны с временными факторами риска [33, 34]. В ретроспективном анализе было обнаружено, что у 50%

пациентов дефицит АТЗ приводит к развитию ВТЭ к 50 годам жизни. Для наследственного дефицита АТЗ особенно характерны частые инфаркты миокарда и инсульты в молодом возрасте. Следует отметить, что вероятность ВТЭ при беременности, по данным систематического обзора исследований «случай – контроль», в которые необязательно включали пациентов с положительным семейным анамнезом ВТЭ [7], составляют 4,69 (95% доверительный интервал 1,30–16,96). Риск ВТЭ увеличивается у женщин при использовании комбинированных оральных контрацептивов эстроген/прогестаген или при беременности.

Впервые дефицит был описан в 1965 г. Олавом Эгебергом. Термин «тромбофилия» впервые был введен Найгаардом и Брауном в 1937 г. при описании тяжелых артериальных тромбозов и особенно ВТЭ. В настоящее время тесты на тромбофилию доступны, и зачастую имеет место чрезмерное их назначение без достаточного на то основания. В последние годы тестирование на тромбофилию, в том числе на предмет дефицита АТЗ, подверглось критической переоценке. Дефицит АТ наблюдается редко даже среди пациентов с ВТЭ. Среди пациентов с недостаточностью АТ существует большая вариабельность в отношении генетического фона, подтипа и клинической тяжести подтипа. Кроме того, другие генетические предрасположенности к ВТЭ, такие как фактор V Лейдена или вариация протромбина G20210A, оказались не слишком значимыми в отношении прогнозирования первого или повторного тромбоза [13, 14]. Однако пациенты с дефицитом АТ имеют высокий риск развития ВТЭ и повышенную частоту рецидивов по сравнению с пациентами с легкой тромбофилией [15, 16]. У них может быть склонность к тяжелым тромбозам, включая тромбоз в детском возрасте и во время беременности [17–19].

Эпидемиология дефицита АТ у беременных

Дефицит АТ связан с повышенным риском ВТЭ, сопряженной с беременностью. Риск дородовых и послеродовых ВТЭ составляет от 3 до 47,7%, причем более высокие оценки риска получены из ретроспективных исследований семейного анамнеза, которые могли не иметь объективного подтверждения ВТЭ. Методологически более достоверные исследования, в том числе недавние ретроспективные и проспективные семейные когортные исследования, предполагают, что риск тромбоза составляет от 3 до 17,7%, при этом ожидается, что половина этих событий произойдет до родов, а другая половина – в послеродовом периоде [12, 25, 26]. Это достаточно широкий диапазон, и даже эти исследования имеют методологические ограничения, в первую очередь из-за различных методов определения дефицита АТ. Отсутствие контролируемых или наблюдательных исследований больших когорт не позволяет принимать однозначные решения относительно терапии. В этом обзоре мы обсудим случаи с тромботическими проявлениями и индивидуальное ведение пациенток с дефицитом АТЗ во время беременности.

Обзор публикаций

Две недавние публикации, основанные на клинических исследованиях, которые показали целесообразность использования как концентрата АТЗ, полученного из плазмы [10], так и рекомбинантного концентрата АТЗ (rhAT3) [11], дали понимание показаний и дозирования концентратов АТЗ для профилактики и лечения ВТЭ при беременности

у женщин с дефицитом АТЗ. Плазменный концентрат АТЗ назначали 6 женщинам с наследственным дефицитом АТЗ, у которых была ВТЭ во время беременности, и вводили одновременно с терапией антикоагулянтами (низкомолекулярными гепаринами, НМГ) в дозе, рассчитанной по весу, в соответствии с инструкцией. Ни у одной из пациенток не наблюдался рецидив тромбоза во время лечения концентратом АТЗ [10].

Рекомбинантный концентрат АТЗ (rhAT3) получала 21 женщина с наследственным дефицитом АТ, личным или семейным анамнезом ВТЭ и установленным уровнем активности АТЗ $\leq 60\%$ от нормы. Оценка фармакокинетических данных этого исследования показала более высокий клиренс и объем распределения rhAT3 у беременных по сравнению с небеременными. Две послеродовые ВТЭ произошли у женщин, которые больше не получали rhAT3, а принимали только антикоагулянтную терапию НМГ в профилактических (нетерапевтических) дозах [11]. Недостатком обоих этих исследований является то, что количество субъектов было небольшим и не было контрольной группы.

Безопасность для матери и плода

Дефицит АТ представляет опасность как для плода, так и для матери. Теоретически при тромбофилии высокого риска, такой как дефицит АТЗ, может наблюдаться тромбоз маточных сосудов или ворсин хориона, что может способствовать гипоперфузии плода независимо от того, имеет ли плод мутацию дефицита АТ.

Проведенные ранее исследования показали, что тромбофилии в целом могут быть важным фактором, способствующим неблагоприятному исходу беременности. Однако начальные исследования по дизайну были преимущественно методом «случай – контроль». Тромбофилиями, которые были значимыми в первоначальных исследованиях, были фактор V Лейдена, мутация гена протромбина и дефицит белка S, поскольку эти тромбофилии были достаточно частыми, чтобы обеспечить достаточный объем статистики. Проспективные когортные исследования позволили предположить, что эти тромбофилии, вероятно, не являются основными факторами в определении, будет ли у кого-то неблагоприятный исход беременности или нет. В большинстве исследований случаи дефицита АТ анализировались вместе с другими тромбофилиями, например, фактор V Лейдена, что делает невозможным оценить вклад дефицита АТЗ в неблагоприятные исходы беременности. В одном систематическом обзоре [7], который включал одно исследование для каждого из неблагоприятных исходов – ранняя потеря, поздняя потеря, отслойка и преэклампсия, – не было доказательств того, что эти состояния связаны с дефицитом АТЗ. Однако есть четыре отдельных случая, которые говорят об обратном, особенно среди женщин, которые не получали тромбопрофилактики. В отчете о неопределенном количестве беременностей среди 12 женщин не было никаких потерь плода у женщин, получавших тромбопрофилактику, но у 63% беременных, не получавших тромбопрофилактику, имели место потери плода [12]. В другом отчете о 18 беременностях разница была в скорости задержки роста плода при беременностях на фоне тромбопрофилактики по сравнению с теми, кто ее не проводил (27% против 50%), как и в разнице в частоте мертворождений (0% против 50%) [13]. В другом исследовании (18 беременностей у 7 женщин) 25% имели плод с задержкой роста, а уровень потери плода

составлял 33%. Два из 6 плодов были запоздалыми потерями, все они произошли у женщин, которые не получили тромбопрофилактику [14]. В недавнем исследовании (18 беременностей у 11 женщин с дефицитом АТЗ без предшествующей ВТЭ) пациентки получали эноксапарин 40 мг в день до 16 недель беременности и 40 мг дважды ежедневно после родов 16 недель. Пациентки с предшествующей ВТЭ первоначально получали промежуточную дозу эноксапарина (1 мг/кг) один раз в сутки, а также повышенную до двух раз в сутки при 16 недель с дозированием под контролем анти-Ха. Тромбопрофилактика была остановлена в начале родов или за 12 часов до кесарева сечения, и назначен концентрат АТ в дозе 50 МЕ/кг. Тромбопрофилактика была возобновлена после родов. Средняя продолжительность беременности составила 39 недель, а средний вес при рождении плода был 2995 г, но 35% младенцев были маленькими для гестационного возраста ($p=0,01$). В этих недавних наблюдениях потеря плода могла быть связана с недооценкой коррекции наследственного дефицита АТЗ при беременности.

Роль специалистов

Ведение пациенток с дефицитом АТЗ во время беременности требует консультации со специалистами по тромбозам и гемостазу, акушерами-гинекологами. Назначать и вводить концентраты АТЗ следует под руководством специалиста по гемостазу и тромбозу. Акушеры-гинекологи должны консультироваться по поводу антикоагулянтной и патогенетической терапии в течение беременности перед родоразрешением с врачом анестезиологической бригады.

Установление диагноза

Постановка диагноза имеет решающее значение. Клиницисты должны понимать, что у пациента маловероятен дефицит АТЗ, если у него нет родственников первой степени родства с историей ВТЭ в возрасте до 50 лет, а также при отсутствии таких факторов риска, как хирургическое вмешательство, рак, иммобилизация или беременность.

Тестирование следует начинать с анализа активности АТ хромогенным методом. Рекомендуется избегать тестирования в условиях острого тромбоза или во время лечения гепарином. Учитывая, что дефицит АТ встречается редко, а результаты лабораторных анализов могут потребовать дополнительной интерпретации, у пациентов с подозрением на дефицит АТЗ необходим сбор семейного анамнеза. Таким пациентам первоначальное тестирование активности АТ должно быть проведено дополнительными исследованиями гемостаза с привлечением специалиста по тромбозам для подтверждения диагноза. Алгоритм диагностики дефицита АТЗ представлен на рисунке.

Лечение во время беременности должно быть стратифицировано в соответствии с наличием острого ВТЭ и факторов риска, включая личный и семейный анамнез ВТЭ и возможности проведения длительной антикоагулянтной терапии. Рассмотрим варианты лечения в зависимости от различных клинических ситуаций.

Острая ВТЭ

Концентраты АТ можно использовать для нормализации уровня АТ у женщин с дефицитом АТЗ, у которых есть острое или рецидивирующее ВТЭ, несмотря на применение антикоагулянтной терапии [7, 8].

Алгоритм диагностики наследственного дефицита АТЗ

Diagnostic algorithm in hereditary AT3 deficiency

Пациентки с предшествующим анамнезом ВТЭ и длительной антикоагулянтной терапией

Эти женщины должны получать полную терапевтическую дозу НМГ во время беременности и в послеродовом периоде. Нет данных о регулярном мониторинге уровней анти-Ха, но если мониторинг проводится для адекватности дозирования НМГ (например, при патологическом ожирении, необычной прибавке в весе или рецидивирующем тромбозе), то дозу НМГ не следует снижать ниже дозы, рассчитанной по весу. Если мониторинг проводится для предотвращения избыточной антикоагуляции и риска кровотечения (например, при почечной недостаточности или кровотечении), доза НМГ может быть уменьшена. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) редко встречается при лечении НМГ; рутинный скрининг тромбоцитов не показан.

Гораздо реже антикоагулянтная терапия обеспечивается подкожно нефракционированным гепарином (НФГ), при этом пациенты не должны быть переведены на НФГ, если это не внутривенный (в/в) НФГ и пациентка не находится под наблюдением в стационаре.

Концентраты АТ являются дополнительным вариантом лечения на фоне антикоагулянтной терапии для нормализации и сохранения уровня АТЗ в условиях потенциально высокого риска, таких как кровотечение, хирургическое вмешательство или другие инвазивные процедуры, выкидыш и роды. Концентраты как плазмменных, так и рекомбинантных препаратов АТ хорошо переносятся с минимальными побочными реакциями и крайне низким риском передачи инфекционных агентов.

Пациентки с ВТЭ в анамнезе, не получающие длительную антикоагулянтную терапию

Подтверждение диагноза является обязательным. Если диагноз подтвержден, а активность АТЗ составляет менее 60%, пациентку следует лечить так же, как пациенток с историей ВТЭ на фоне длительной

Расчет дозы концентрата АТЗ при ведении беременных с дефицитом АТЗ [10, 11]

Dosing of AT concentrates for the treatment and prevention of VTE during pregnancy in women with AT deficiency [10, 11]

Клиническая ситуация	Плазменный концентрат АТ при острой ВТЭ (n=6, женщины, у которых была ВТЭ во время беременности) [10]	Рекомбинантный концентрат АТЗ (rАТЗ) (n=21, женщины с личным и семейным анамнезом ВТЭ и уровнем АТЗ <60 МЕ/мл) [11]
Нагрузочная доза при остром ВТЭ	54–62 МЕ/кг	Не проводилось
Поддерживающая доза при острой ВТЭ	50–10% от нагрузочной дозы в течение 3–10 дней	Не проводилось
Нагрузочная доза при родо-разрешении	46–50 МЕ/кг	МЕ/кг = $(100\% - \text{АТЗ\% до инф.}) / 1,25$, болюсом за 15 мин.
Поддерживающая доза в послеродовом периоде	50–75% от нагрузочной дозы после родов 3–7 дней	МЕ/кг/ч = $(100\% - \text{АТЗ\% до инф.}) / 5,43$, продолжительной инфузией

антикоагулянтной терапии. Пациентки должны получать полную дозу НМГ во время беременности и 6 недель в послеродовом периоде.

Использование концентратов АТ – это вариант лечения, когда антикоагулянтная терапия не назначается в ситуациях с потенциально высоким риском, таких как кровотечение, хирургическое вмешательство и роды.

Пациентки с активностью АТ менее 60% и без ВТЭ в личном анамнезе, но с семейным анамнезом ВТЭ

В данной ситуации можно рассмотреть ряд вариантов от профилактических до терапевтических доз антикоагулянтной терапии в зависимости от других факторов риска, семейного анамнеза и предпочтения пациентки.

Назначение концентратов АТ в этой ситуации является вопросом клинической оценки, но следует проконсультироваться со специалистом по тромбозу и гемостазу. Лечение антикоагулянтами следует продолжать как минимум в течение 6 недель после родов.

Пациентки с активностью АТ менее 60%, нет личного и семейного анамнеза ВТЭ

В этой ситуации можно рассмотреть ряд вариантов – от наблюдения до профилактической антикоагуляции в зависимости от факторов риска пациентки. Маловероятно, что концентраты АТЗ будут назначены в этой ситуации, если активность АТ не очень низкая (>40%), но следует проконсультироваться со специалистом по тромбозу и гемостазу. Если назначается антикоагулянтная профилактическая терапия, ее следует проводить в течение не менее 6 недель после родов (на основании заключения экспертов).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственный дефицит АТЗ до сих пор остается недооцененным и недоучтенным среди всех возможных причин тромботических осложнений. Дефицит именно этого фактора является одной из самых серьезных причин тромбозов. Его выявление среди пациентов с тромбозами глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) варьирует от 3 до 8% и, по некоторым данным, достигает 10% [1]. Беременность у таких пациенток, помимо крайне высокого риска тромбоза, сопряжена

с высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений. Частота развития тромбозов во время беременности у них достигает 20%, а в послеродовом периоде увеличивается до 40%. Несмотря на назначение адекватных доз НМГ во время беременности и в послеродовом периоде, женщины с дефицитом АТЗ сохраняют свою уязвимость в плане развития или прогрессии венозных тромбозов/тромбоэмболии. Существуют ограниченные и довольно разрозненные описания лечения тромботических событий во время беременности, включая использование концентратов АТЗ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mann K.G. (2011) Thrombin generation in hemorrhage control and vascular occlusion. *Circulation*, 124 (2), pp. 225–235.
- Bauer K.A., Nguyen-Cao T.M., Spears J.B. (2016) Issues in the diagnosis and management of hereditary antithrombin deficiency. *Ann. Pharmacother.*, 50 (9), pp. 758–767.
- Bucciarelli P., Rosendaal F.R., Tripodi A., Mannucci P.M., De Stefano V., Palareti G. (1999) Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19 (4), pp. 1026–1033.
- Buchanan G.S., Rodgers G.M., Branch D. (2003) Ware, The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 17 (3), pp. 397–411.
- Rosendaal F.R. (1999) Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb. Haemost.*, 82 (2), pp. 610–619.
- Bucur S.Z., Levy J.H., Despotis G.J., Spiess B.D., Hillyer C.D. (1998) Uses of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion*, 38 (5), pp. 481–498.
- Robertson L., Wu O., Langhorne P., Twaddle S., Clark P., Lowe G.D. (2006) Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.*, 132 (2), pp. 171–196.
- Rheume M., Weber F., Durand M., Mahone M. (2016) Pregnancy-related venous thromboembolism risk in asymptomatic women with antithrombin deficiency: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 127 (4), pp. 649–656.
- Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H., Ginsberg J.S., Barkagan Z.S., Lavenne-Pardonge E. (1999) Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb. Haemost.*, 81 (5), pp. 668–672.
- James A.H., Konkle B.A., Bauer K.A. (2013) Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy in patients with hereditary antithrombin deficiency. *Int. J. women's health*, 5, pp. 233–241.
- Paidas M.J., Triche E.W., James A.H., DeSancho M., Robinson C., Lazarchick J. (2016) Recombinant human Antithrombin in pregnant patients with hereditary Antithrombin deficiency: integrated analysis of clinical data. *Am. J. Perinatol.*, 33 (4), pp. 343–349.
- Folkeringa N., Brouwer J.L., Korteweg F.J., Veeger N.J., Erwich J.J., Holm J.P. (2007) Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. *Br. J. Haematol.*, 136 (4), pp. 656–661.
- Sabadell J., Casellas M., Alijotas-Reig J., Arellano-Rodrigo E., Cabero L. (2010) Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 149 (1), pp. 47–51.
- Rogenhofer N., Bohlmann M.K., Beuter-Winkler P., Wurfel W., Rank A., Thaler C.J. (2014) Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency. *Ann. Hematol.*, 93 (3), pp. 385–392.
- Bramham K., Retter A., Robinson S.E., Mitchell M., Moore G.W., Hunt B.J. (2013) How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 110 (3), pp. 550–559.
- Khor B., Van Cott E.M. (2010) Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am. J. Hematol.*, 85 (12), pp. 947–950.
- Patnaik M.M., Moll S. (2008) Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 14 (6), pp. 1229–1239.
- Finazzi G., Caccia R., Barbui T. (1987) Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thromb. Haemost.*, 58 (4), p. 1094.
- Franchi F., Biguzzi E., Martinelli I., Bucciarelli P., Palmucci C., D'Agostino S. (2013) Normal reference ranges of antithrombin, protein C and protein S: effect of sex, age and hormonal status. *Thromb. Res.*, 132 (2), pp. e152–e157.
- James A.H., Rhee E., Thames B., Philipp C.S. (2014) Characterization of antithrombin levels in pregnancy. *Thromb. Res.*, 134 (3), pp. 648–651.
- De Stefano V., Leone G., Mastrangelo S., Tripodi A., Rodeghiero F., Castaman G. (1994) Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb. Haemost.*, 71 (6), pp. 799–800.
- Vicente V., Rodriguez C., Soto I., Fernandez M., Moraleda J.M. (1994) Risk of thrombosis during pregnancy and post-partum in hereditary thrombophilia. *Am. J. Hematol.*, 46 (2), pp. 151–152.
- Friederich P.W., Sanson B.J., Simioni P., Zanardi S., Huisman M.V., Kindt I. (1996) Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann. Intern. Med.*, 125 (12), pp. 955–960.
- Mahmoodi B.K., Brouwer J.L., Ten Kate M.K., Lijfering W.M., Veeger N.J., Mulder A.B. (2010) A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J. Thromb. Haemost.*, 8 (6), pp. 1193–1200.
- Kourlaba G., Relakis J., Kontodimas S., Holm M.V., Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int. J. Gynecol. Obstet.: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 132 (1), pp. 4–10.
- Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J., O'Connell D., Stokes B.J., Fergusson D.A. (2011) Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011 (3) (2011) 440.
- Andra H. James, Shannon M. Bates, Kenneth A. Bauer, Ware Branch, Kenneth Mann, Michael Paidas, Neil Silverman, Barbara A. Konkle, Management of hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thrombosis Research*, 157 (2017) 41–45

Подана/Submitted: 01.09.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: kate_kabaeva@mail.ru