

- Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. – 2010. – P. 1–30.
9. Cox P. Insensible water loss and its assessment in adult patients: a review // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1987. – Vol. 31. – P. 771–776.
10. de Almeida J. P., Palomba H., Galas F. R. et al. Positive fluid balance is associated with reduced survival in critically ill patients with cancer // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 712–717.
11. de Laet I., Malbrain M. L. ICU management of the patient with intraabdominal hypertension: what to do, when and to whom? // *Acta Clin. Belg.* – 2007. – Suppl. 62. – P. 190–199.
12. Holte K., Sharrock N. E., Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 89. – P. 622–632.
13. Lang T. A., Sessler M. Determining the presence or absence of disease. In: Lang T. A., Sessler M. How to report statistics in Medicine. American college of physicians. – 1997. – P. 147–166.
14. Morgan E. G., Mikhail M. S., Murray M. J. *Clinical Anesthesiology*, 4th ed. Lange 2002. – P. 475–510.
15. Steyerberg E. W. *Clinical Prediction Models: a practical approach to development, validation and updating* // Springer. – 2009. – № 6. – P. 260–263.
16. Wiedemann H. P., Wheeler A. P., Bernard G. R. et al. NIH ARDS Network. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2564–2575.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА АНТИТРОМБИНА III ДЛЯ СИСТЕМНОЙ АНТИКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОЦЕДУР С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КОНТУРА

Г. М. Галстян, Е. Н. Денисова, А. И. Куприкова, Е. Б. Орел, Л. С. Бирюкова

USE OF AN ANTITHROMBIN III PREPARATION FOR SYSTEMIC ANTICOAGULATION DURING PROCEDURES USING AN EXTRACORPOREAL CIRCUIT

G. M. Galstyan, E. N. Denisova, A. I. Kuprikova, E. B. Orel, L. S. Biryukova

Гематологический научный центр, г. Москва

Представлены данные о применении антитромбина III (АТ III) для системной антикоагуляции при процедурах с использованием экстракорпорального контура: искусственном кровообращении, экстракорпоральной мембранной оксигенации, гемодиализе, гемодиализаффилтрации, в детоксикационных системах при печёночной недостаточности (молекулярно-адсорбционной рециркуляционной системе, системе сепарации и адсорбции фракционированной плазмы). Представлены собственные данные о применении концентрата АТ III (Baxter) с целью антикоагуляции у 6 больных сепсисом с почечной и печёночно-почечной недостаточностью и выраженным дефицитом АТ III при проведении гемодиализаффилтрации, гемодиализа и системы сепарации и адсорбции фракционированной плазмы. Использовали антикоагуляцию АТ III без добавления гепарина. Показаниями к антикоагуляции АТ III являлась плазменная активность АТ III ниже 60%, недостаточная эффективность гепаринотерапии, повышенная тромбогенность в экстракорпоральном контуре. АТ III вводили в виде постоянной инфузии в суточной дозе 1 500–5 000 МЕ. Процедуры проведены без осложнений. После нормализации уровня АТ III в плазме в дальнейшем осуществляли антикоагуляцию гепарином.

Ключевые слова: антитромбин III, экстракорпоральный контур, искусственное кровообращение, гемодиализаффилтрация, экстракорпоральная мембранная оксигенация, сепарация и адсорбция фракционированной плазмы.

The paper gives data on the use of antithrombin III (AT III) for systemic anticoagulation during procedures using an extracorporeal circuit: extracorporeal circulation, extracorporeal membrane oxygenation, hemodialysis, hemodiaffiltration, in the detoxification systems for liver failure (in the molecular adsorbent recirculating

system and the fractionated plasma separation and adsorption system). The authors present their data on the use of an AT III concentrate (Baxter) for anticoagulation in 6 septic patients with kidney or liver-kidney failure and evident AT III deficiency during hemodiafiltration, hemodialysis, and fractionated plasma separation and adsorption system. AT III-induced anticoagulation was used without heparin. The indications for AT III-induced anticoagulation were plasma AT III activity of less than 60%, inadequate heparin therapy efficiency, and increased thrombogenicity in the extracorporeal circuit. AT III was injected as a continuous infusion in a daily dose of 1,500-5,000 IU. The procedures caused no complications. After normalization of plasma AT III levels, anticoagulation was further carried out using heparin.

Key words: antithrombin III, extracorporeal circuit, extracorporeal circulation, hemodiafiltration, extracorporeal membrane oxygenation, fractionated plasma separation and adsorption.

Антитромбин III (АТ III) – это синтезируемый печенью витамин-К-независимый гликопротеин с молекулярной массой 58 кДа, который является мощным естественным антикоагулянтом. Он ингибирует как внешний, так и внутренний путь свёртывания, включая факторы IIa, XIIa, XIa, IXa, Xa, VIIa, трипсин, плазмин и калликреин. АТ III образует комплекс с тромбином, в котором обе молекулы инактивируются. Помимо тромбина, АТ III взаимодействует с гепарансульфатпротеогликанами, находящимися на поверхности сосудистого эндотелия, что повышает его аффинитет к тромбину и способствует образованию тромбин-антитромбиновых комплексов. Если молекулы АТ III не связаны с экзогенным гепарином, то, взаимодействуя с гепарансульфатпротеогликанами, они препятствуют отложению активированного тромбина, улучшая тем самым микроциркуляцию [12, 44].

Дефицит АТ III проявляется гиперкоагуляцией, тромбозами. Дефицит АТ III может быть врождённым и приобретённым. Выделяют два типа наследственного дефицита АТ III: при первом типе снижено содержание АТ III в плазме крови, при втором содержание АТ III в плазме крови нормальное, но его активность низка. Врождённый дефицит АТ III – это редкая патология, которая встречается с частотой 0,02% в популяции и в 1–4% случаев у лиц с венозными тромбозами. Значительно чаще встречается приобретённый дефицит АТ III, который возникает вследствие недостаточного синтеза АТ III, его повышенных потерь или потребления. Такие ситуации в клинической практике возникают при циррозе печени, нефротическом синдроме, диссеминированном внутрисосудистом свёртывании, сепсисе, в результате проводимого лечения гепарином, оральными контрацептивами, L-аспарагиназой [12].

Одним из проявлений дефицита АТ III является снижение эффективности действия гепарина, поскольку его антикоагуляционный эффект реализуется через АТ III [12]. Гепаринорезистентность имеет особенно важное значение при использовании экстракорпорального контура, когда в качестве антикоагулянта назначают гепарин. Экстракорпоральный контур применяют в различ-

ных клинических ситуациях: при искусственном кровообращении (ИК), при экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), при гемодиализе, гемодиафильтрации (ГДФ), адсорбции липополисахарида, в детоксикационных системах, используемых при печёночной недостаточности (молекулярно-адсорбционной рециркуляционной системе (МАРС), системе сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (САФП), технологии Prometheus [32]) и др. При контакте крови с экстракорпоральной системой происходит активация свёртывания крови, поэтому для предупреждения тромбообразования экстракорпоральной системы применяют антикоагулянты, наиболее распространённым из которых является гепарин.

В Гематологическом научном центре концентрат АТ III использовали с целью антикоагуляции у больных с выраженным дефицитом АТ III при проведении ГДФ, гемодиализа и САФП.

Цель работы – оценить эффективность системной антикоагуляции концентратом АТ III у больных при применении для детоксикации различных процедур, в которых использовали экстракорпоральный контур.

Материалы и методы

В исследование было включено 6 больных с печёночно-почечной недостаточностью и выраженным дефицитом АТ III, госпитализированных в отделение реаниматологии и интенсивной терапии Гематологического научного центра с 2010 по 2013 г., которым при проведении ГДФ, гемодиализа или САФП с целью антикоагуляции использовали концентрат АТ III.

Показаниями к антикоагуляции АТ III являлись плазменная активность АТ III ниже 60%, недостаточная эффективность гепаринотерапии, повышенная тромбогенность в экстракорпоральном контуре при проведении процедур с нефракционированным гепарином. Использовали концентрат АТ III (Baxter, Австрия) во флаконах по 1 000 МЕ. Препарат разводили согласно инструкции производителя, вводили в виде постоянной инфузии с помощью шприцевого дозатора в шприцах по 20 мл в экстракорпоральный контур перед филь-

тром в суточной дозе 1 500–5 000 МЕ. Во время инфузии АТ III нефракционированный гепарин больным не вводили.

Возраст больных колебался от 19 до 58 лет (медиана 44,5 года). Четверо пациентов страдали опухолевыми заболеваниями системы крови: лимфогранулематоз (1), острый лимфобластный лейкоз (2), хронический миелолейкоз (1). У всех больных развилась острая печёчно-почечная недостаточность вследствие сепсиса (1), септического шока (1) либо вено-окклюзионной болезни после трансплантации аллогенного костного мозга (2). У больного гемофилией причиной острой печёчно-почечной недостаточности были хронический гепатит С, цирроз печени. У больного без заболеваний системы крови перитонит, сепсис, острая печёчно-почечная недостаточность развились вследствие перфорации подвздошной кишки.

У 4 из 6 больных проводили искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) в контролируемом режиме на респираторах VELA (Viasys, США). Больной с септическим шоком получал терапию норадреналином [1–2 мкг/(кг · мин⁻¹)] и допамин [8 мкг/(кг · мин⁻¹)].

Активность АТ III определяли хромогенным методом с помощью реактивов Berichrom АТ III (DADE Behring), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – на автоматическом коагулометре «Sysmex CA-1500» фирмы «Sysmex Corporation» (Япония) с использованием Pathromtin SL фирмы «Dade Behring» (Германия), протромбин по Квику – на автоматическом коагулометре «Sysmex CA-1500» фирмы «Sysmex Corporation» (Япония) с применением реагента Thromborel® S фирмы «Dade Behring» (Германия).

Статистический анализ. Данные выражены в виде медианы, максимального значения, минимального значения либо в виде медианы и 25-й и 75-й перцентилей. Для сравнения величин использовали критерий Манна – Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего у больных было проведено 19 процедур ГДФ, одна процедура гемодиализа и 11 САФП. Длительность процедур составила от 4 до 24 ч (медиана 18 ч) (табл. 1). После повышения плазменной активности АТ III более 60% и при необходимости дальнейшего выполнения процедур с использованием экстракорпорального контура антикоагуляцию продолжали введением нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ. После введения концентрата АТ III статистически значимое повышение плазменной активности

Таблица 1

Изменения параметров коагулограммы при проведении процедур с использованием концентрата АТ III. Данные представлены в виде: медиана (25 – 75-я перцентиль)

Показатель	До введения АТ III (до начала процедур с ЭК)	После введения АТ III (по окончании процедур с ЭК)
Активность АТ III в плазме, %	32 (26,5–42,75)	67,5 (59,5–84,5)*
АЧТВ, с	52 (38 – 62,3)	51,5 (44,8 – 53,8)
Протромбин по Квику, %	51 (26 – 71,5)	57,5 (45,8 – 77,5)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с данными до введения АТ III (критерий Манна – Уитни); ЭК – экстракорпоральный контур.

АТ III удалось достичь у всех больных (табл. 1). Лишь у одного больного его уровень оставался ниже 60%, у остальных он превысил это значение, достигнув у одного больного 136%. Введение концентрата АТ III не вызывало статистически значимого удлинения АЧТВ, уменьшая тем самым риск усиления геморрагического синдрома. При этом тромбирования в экстракорпоральном контуре не отмечали. Не менялось достоверно и значение протромбина по Квику.

Выжили 4 из 6 больных. Все они были выписаны из стационара.

Клинический пример

Больной К., 43 года, поступил в отделение реаниматологии и интенсивной терапии Гематологического научного центра с диагнозом: хронический миелолейкоз, ремиссия, состояние после трансплантации аллогенного костного мозга от неродственного донора, сепсис, острая почечная недостаточность, хронический гепатит В, вено-окклюзионная болезнь печени, острая печёночная недостаточность.

В связи с олигурией (200 мл/сут), гипергидратацией (асцит, отёки мягких тканей), повышением общего билирубина до 135 мкмоль/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 1 217 ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 1 593 ед/л, метаболическими нарушениями (дефицит буферных оснований – 15 ммоль/л, HCO_3^- – 14 ммоль/л, лактат артериальной крови 7,7 ммоль/л) было решено провести ГДФ. Учитывая выраженное снижение активности АТ III в плазме (26%), процедуру выполняли с использованием препарата АТ III. Длительность процедуры составила 18 ч, за это время было введено 5 000 МЕ АТ III в режиме постоянной инфузии в экстракорпоральный контур. Объём ультрафильтрации составил 6 л. Уровень АТ III в плазме повысился до 90% (табл. 1).

По данным тромбоэластографии, во время процедуры и после её окончания отмечалась умеренная гипокоагуляция (рис.). В крови уровень билирубина остался прежним, уровень лактата снизился до 1,9 ммоль/л, избыток буферных оснований – 2,2 ммоль/л, HCO_3^- – 24,3 ммоль/л, АСТ – 522 ед/л, АЛТ – 871 ед/л. Нормализация активности АТ III в плазме позволила на следующие сутки выполнить больному САПФ, обеспечив адекватную системную антикоагуляцию во время функционирования экстракорпорального контура, в качестве антикоагулянта использовали гепарин.

Большинство работ, посвящённых дефициту АТ III и тромбообразованию в экстракорпоральном контуре, выполнено при ИК во время кардиохирургических операций. При использовании ИК гепаринорезистентность встречается в 22% случаев [4, 33, 42]. Причём уже исходно сниженная активность АТ III в плазме может служить предиктором развития гепаринорезистентности. Резистентность к гепарину при использовании АИК выявлена у 16 из 22 больных, у которых плазменная активность АТ III была ниже 80%, и ни у одного больного с исходно нормальным уровнем АТ III в плазме [35]. Среди 53 больных с резистентностью к гепарину перед выполнением кардиохирургических операций с ИК субнормальный уровень АТ III в плазме выявлен в 85% случаев [24]. Одной из причин гепаринорезистентности и сниженного уровня АТ III в плазме крови при кардиохирургических операциях является то, что большинство больных получает гепарин уже до операции [24]. Во время применения ИК плазменная активность АТ III дополнительно снижается на 40–50% от исходного уровня [16, 34].

В то же время не только низкий уровень АТ III приводит к развитию гепаринорезистентности. При выполнении аортокоронарного шунтирования гепаринорезистентность отмечена у 104 (21%) из 500 больных, но лишь у 68 (65%) из них она была ассоциирована с низкой плазменной активностью АТ III, у 35% больных гепаринорезистентность проявилась на фоне нормальной плазменной активности АТ III, т. е. её причиной явились другие механизмы [33]. Среди причин АТ III-независимой гепаринорезистентности – возраст, тромбоцитоз, факторы, нейтрализующие экзогенный гепарин, белки плазмы, активацию тромбоцитов и др. [33, 34].

Исторически для преодоления гепаринорезистентности применяли либо увеличение дозы гепарина, либо переливание свежезамороженной плазмы (СЗП) [41]. Однако увеличение дозы гепарина не всегда эффективно и чревато геморрагическими осложнениями. Переливание СЗП имеет также множество недостатков (волеическая перегрузка, опасность заражения гемотрансмиссивными инфекциями, трансфузионно обусловленное острое

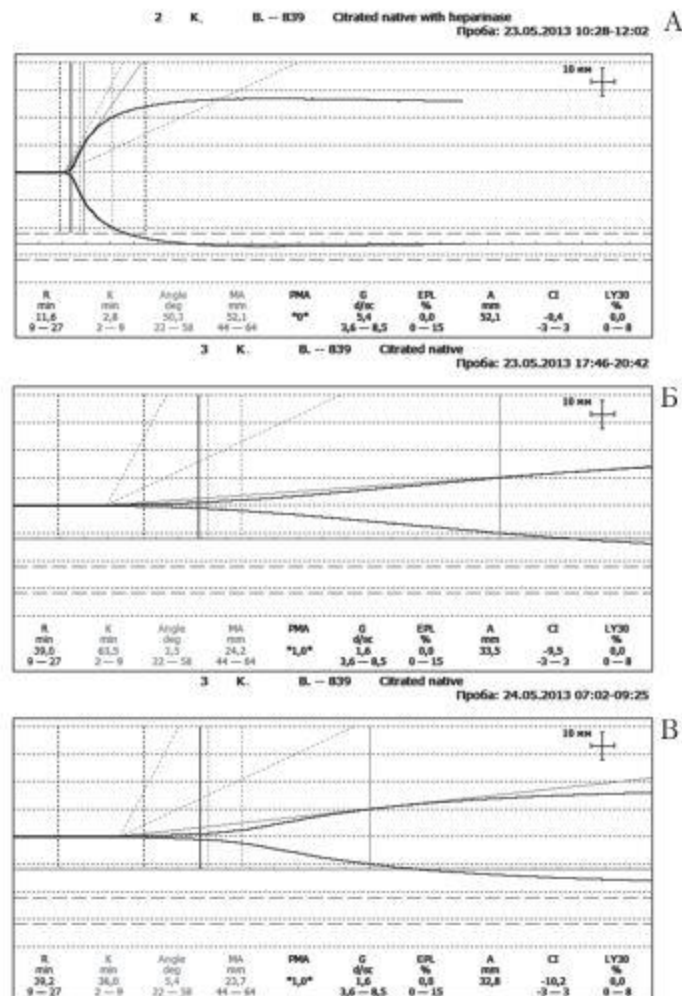


Рис. Тромбоэластограммы больного с острой печёночно-почечной недостаточностью при проведении ГДФ на фоне постоянной инфузии АТ III в дозе 5000 МЕ. А – до введения концентрата АТ III (активность АТ III в плазме 26%, АЧТВ 41 с), Б – на фоне постоянной инфузии АТ III (АТ III в плазме 44%, АЧТВ 56 с), В – после окончания ГДФ и окончания инфузии 5 000 МЕ концентрата АТ III (активность АТ III в плазме 90%, АЧТВ 50 с)

повреждение лёгких и др.). Назначение препарата АТ III является альтернативным методом лечения. Для клинического применения доступны две формы АТ III – произведённый из человеческой плазмы и рекомбинантный. Оба препарата схожи, однако аффинитет к гепарину у рекомбинантного АТ III несколько выше [12]. Период полужизни для рекомбинантного АТ III составляет 10 ч, для плазменного АТ III – 57 ч [12]. Это различие несущественно во время операции, но может повлиять на сохранение активности АТ III в плазме больного в послеоперационном периоде. После внутривенного введения препарата АТ III при проведении ИК чувствительность к гепарину повышается почти в 2 раза [14]. У большинства больных при проведении ИК можно достичь плазменной активности АТ III 100% и выше при дозе вводимого АТ III более 50 МЕ/кг, оптимальной дозой является 75 МЕ/кг [14, 25].

В литературе имеется описание [6] успешного применения концентрата АТ III у больного с врожденным дефицитом АТ III, которому потребовалось проведение аортокоронарного шунтирования с использованием ИК. Исходно активность в плазме АТ III у него составляла 56%. До операции с профилактической целью больной получал антагонист витамина К (аценокумарол). За 4 дня до операции терапия аценокумаролом была прекращена и начата терапия надропарином кальция в дозе 2 850 МЕ 2 раза в день подкожно. За 2 дня до операции был однократно введен концентрат АТ III в дозе 4 500 МЕ с таким расчетом, чтобы повысить плазменную активность АТ III до 100%. Операцию аортокоронарного шунтирования с использованием ИК выполнили на фоне гепаринизации нефракционированным гепарином в дозе 250–150 МЕ/кг. Операция прошла без осложнений. После окончания операции больному был вновь назначен надропарин в дозе 2 850 МЕ 2 раза в день и однократно введен концентрат АТ III в дозе 1 500 МЕ. Плазменная активность АТ III сохранялась на уровне 84%. Отмечалась повышенная кровоточивость в послеоперационном периоде, однако источник кровотечения не выявили, кровотечение остановилось после трансфузии 600 мл СЗП. Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Основные работы по применению концентрата АТ III при ИК выполнены при приобретенном дефиците АТ III, который встречается значительно чаще.

В ретроспективном исследовании [7] проанализирован эффект добавления к терапии концентрата АТ III у 44 больных с резистентностью к гепарину, которую выявили во время выполнения аортокоронарного шунтирования. Резистентность диагностировали, если при увеличении дозы гепарина до 600–800 ед/кг активированное время свертывания (АВС) крови оставалось менее 480 с. В этих случаях к терапии добавляли 1 000 МЕ концентрата АТ III. Добавление к терапии концентрата АТ III привело к удлинению АВС в среднем на 176 с, у 13 из 44 больных больше не потребовалось введения гепарина, у оставшихся потребность в инфузии гепарина снизилась в 4 раза. При этом, к сожалению, авторы не анализировали активность АТ III в плазме крови и дозу препарата АТ III вычисляли эмпирически [7].

В контролируемом рандомизированном исследовании [40] больные, которым выполняли аортокоронарное шунтирование, были разделены на две группы: в 1-й группе во время операции больные получали гепарин и АТ III, во 2-й – гепарин и плацебо. В результате во 2-й группе больным во время проведения ИК пришлось дополнительно повторно вводить болюсно гепарин, чтобы достичь желаемых величин АВС, что не понадобилось в 1-й

группе. При этом в 1-й группе меньше была кровопотеря, меньше потребовалось для переливания эритроцитов и СЗП.

Канадские исследователи [18] сообщают о трёх операциях на сердце с использованием ИК (протезирование аортального, митрального клапанов, аортокоронарное шунтирование), когда даже при увеличении дозы гепарина до 500 ед/кг сохранялась гиперкоагуляция, и добавление концентрата АТ III в дозе 1 000 МЕ позволило благополучно их завершить. У одного из больных, у которого активность АТ III оказалась всего 10%, концентрат АТ III по 1 000 МЕ вводили дважды, после чего его уровень составил 67%.

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании, проведенном в 6 клиниках Европы [4], эффективность концентрата АТ III в преодолении резистентности к гепарину была оценена во время операций аортокоронарного шунтирования с применением ИК. В исследовании были включены больные с резистентностью к гепарину, у которых АВС оставалось менее 480 с после введения гепарина в дозе 400 ед/кг. Больные были разделены на две группы: в 1-й группе (28 больных) вводили болюсно рекомбинантный АТ III в дозе 75 ед/кг, во 2-й, контрольной, группе (24 больных) – плацебо (0,9% раствор натрия хлорида). Если после этого АВС оставалось менее 480 с, то результат расценивали как успех лечения и переливали 2 дозы СЗП, вводили дополнительно гепарин во время ИК. В результате дополнительно плазму переливали лишь у 22% больных 1-й группы АТ III и у 92% – группы контроля. Исходно плазменная активность АТ III была одинаково снижена до 60% у больных обеих групп. При проведении ИК в группе контроля активность АТ III снизилась до 42%, переливание 2 доз плазмы не нормализовало его уровень и, несмотря на увеличение дозы гепарина, АВС оставалось в этой группе ниже, чем в группе больных, леченных АТ III. У пациентов 1-й группы плазменная активность АТ III нормализовалась или даже превысила 100%. Группы не различались по темпу послеоперационной кровопотери (82 и 83 мл/ч) у пациентов. В 1-й группе были ниже уровни маркеров активации свертывания и фибринолиза (фрагменты протромбина 1,2, комплексы тромбин-антитромбин, D-димеры) [4].

Основные исследования по применению препарата АТ III для преодоления гепаринорезистентности при ИК суммированы в табл. 2. В целом, при процедурах ИК рекомендуют вводить препарат АТ III при плазменной активности АТ III < 70% до начала ИК и < 50% после его окончания [34].

Согласно рекомендациям Общества торакальных хирургов и Общества сердечно-сосудистых анестезиологов США, Канады и Австралии по применению препаратов крови в клинической

практике, препараты АТ III показаны пациентам с резистентностью к гепарину, развившейся на фоне приобретённого дефицита АТ, с целью уменьшения трансфузий плазмы, для введения непосредственно перед операцией в условиях ИК (уровень доказательности IА) [39].

Другая область применения концентрата АТ III для преодоления гепаринорезистентности в экстракорпоральном контуре – это ЭКМО. Однако, в отличие от ИК, исследований по применению препарата АТ III для антикоагуляции при ЭКМО выполнено значительно меньше, режимы его введения, целесообразность и безопасность точно не установлены [9]. Большинство работ по применению АТ III при ЭКМО выполнено в педиатрии.

Описано использование концентрата АТ III у 20-месячной девочки с гриппозной пневмонией, у которой в связи с острой дыхательной недостаточностью и неэффективностью ИВЛ потребовалось выполнение вено-венозной ЭКМО [37]. Перед проведением ЭКМО был введён нефракционированный гепарин в дозе 100 ед/кг и достигнуто удлинение АВС более 400 с. На 8-е сутки ЭКМО, несмотря на постоянную инфузию нефракционированного гепарина в дозе 26–40 ед/(кг · ч⁻¹),

у больной развился тромбоз нижней полой вены. При лабораторном исследовании выявлено укорочение АЧТВ, АВС было в пределах нормы. Плазменная активность АТ III составила 40%. К терапии был добавлен рекомбинантный АТ III, что позволило в течение 24 ч повысить плазменную активность АТ III до 93% и достичь гипокоагуляции. На 33-и сутки лечение пациентки ЭКМО было прекращено, через 4 мес. она была выписана из стационара [37].

S. Agati et al. [2] у 11 детей с острой сердечно-лёгочной недостаточностью вследствие посткардиотомического синдрома при проведении ЭКМО использовали концентрат АТ III в двух режимах. В 1-й группе из 5 больных ЭКМО проводили традиционно на фоне постоянной инфузии гепарина [10–20 ед/(кг · ч⁻¹)], а препарат АТ III вводили в виде болюса в целях поддержания плазменной активности АТ III выше 60%. Во 2-й группе (6 больных) ЭКМО начинали без гепарина на фоне постоянной инфузии препарата АТ III так, чтобы его плазменная активность превышала 100%, а затем добавляли при необходимости гепарин. Скорость инфузии меняли таким образом, чтобы поддерживать активность АТ III в плазме выше 100%.

Таблица 2

Исследования по преодолению гепаринорезистентности с помощью АТ III при проведении ИК во время кардиохирургических операций (из [41] с дополнениями)

Источник	Дизайн	Режим	Основные результаты
Levy et al. [26]	<i>In vitro</i>	0,2 мг АТ III + кровь (n = 22)	Удлинение АВС
Brinks & Weerwind [6]	Клиническое наблюдение	Врождённый дефицит АТ III: гепарин + 4 500 МЕ до и 1 500 МЕ АТ III после операции	Удлинение АВС, повышение активности АТ III в плазме
Van Norman et al. [43]	Клиническое наблюдение	2 500 МЕ АТ III	Удлинение АВС, повышение активности АТ III в плазме
Kanbak [18]	Клиническое наблюдение	1 000 МЕ АТ III (n = 3)	Удлинение АВС
Sonzogni et al. [40]	РКИ	Гепарин + АТ III против гепарин + плацебо	В группе АТ III меньше кровопотери, не понадобилось дополнительно гепарин
Brown et al. [7]	Ретроспективное исследование	500 МЕ АТ III (n = 44)	Удлинение АВС, уменьшение резистентности к гепарину
Irani et al. [17]	Ретроспективное исследование	От 1 080 до 3 408 МЕ АТ III (n = 12)	Удлинение АВС
Conley & Plunkett [13]	Ретроспективное исследование	АТ III (n = 101) или увеличение дозы гепарина (n = 110)	Одинаковая кровопотеря по дренажам
Williams et al. [45]	Проспективное РКИ	1 000 МЕ АТ III или увеличение дозы гепарина (n = 41)	Удлинение АВС
Lemmer & Desposit [24]	Проспективное исследование	500 МЕ (n = 45) или 1 000 МЕ АТ III (n = 8)	У всех, кроме одного больного, удлинение АВС
Koster et al. [20]	Проспективное РКИ	Увеличение дозы гепарина (n = 20) или гепарин + 50 МЕ/кг АТ III (n = 20)	При добавлении АТ III продуктов деградации фибрина
Avidan et al. [3]	Проспективное двойное слепое, плацебо контролируемое РКИ	75 МЕ/кг АТ III (n = 27) или плацебо (n = 27)	Удлинение АВС, повышение активности АТ III в плазме, меньше потребность в СЗП и гепарине
Avidan et al. [4]	Проспективное двойное слепое, плацебо контролируемое РКИ	75 МЕ/кг АТ III (n = 28) против плацебо (n = 24)	Удлинение АВС, меньше потребность в СЗП

Примечание: РКИ – рандомизированное клиническое исследование

Малые дозы гепарина [2 ед/(кг · ч⁻¹)] начинали вводить, когда уровень АТ III в плазме оставался стабильным более 12 ч. Средняя продолжительность ЭКМО составила 112 ч. Контроль антикоагуляции проводили по данным АЧТВ, плазменной активности АТ III каждые 4 ч и тромбоэластографии. Авторы отметили лучший результат антикоагуляции при постоянной инфузии АТ III [2]. Во 2-й группе 3 больных умерли, у 2 из них были нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. У 2 оставшихся потребовалось повторное хирургическое вмешательство для остановки кровотечения после ЭКМО. Ни одному больному из группы постоянной инфузии АТ III хирургической ревизии не потребовалось [2].

Безопасность введения препарата АТ III при ЭКМО у детей была оценена R. A. Niebler et al. [28]. При проведении ЭКМО гепарин дозировали по данным АВС, препарат АТ III назначали болюсно, если плазменная активность АТ III была ниже 80%. Всего за 3-летний период в исследование было включено 28 детей в возрасте от одного дня до 19 лет. В среднем доза АТ III составила 83 МЕ/кг, но она сильно варьировала в зависимости от возраста: у детей до одного года доза АТ III составляла 138 МЕ/кг, а старше года – 36 МЕ/кг. После введения АТ III его активность в плазме превысила 90%, скорость введения гепарина значительно не менялась. Не отмечено увеличения частоты геморрагических осложнений по сравнению с ретроспективным контролем [28].

В обсервационном исследовании M. M. Bembea et al. [5] при проведении ЭКМО у детей решение о введении концентрата АТ III самостоятельно принимали клиницисты. В качестве альтернативных методов для достижения нужных величин АВС использовали трансфузии СЗП, увеличение дозы гепарина. Концентрат АТ III применён у 26% больных. Исходная активность АТ III была в среднем 43%. Больные получали от 1 до 6 доз, в среднем по 40 МЕ/кг концентрата АТ III. У больных, получивших АТ III, его активность в плазме была выше, чем у не получавших АТ III (65 против 56%). Активность в плазме АТ III положительно коррелировала с анти-Ха-активностью: на каждые 10% повышения плазменной активности АТ III анти-Ха-активность повышалась на 0,08 МЕ/л [5].

A. Chernoguz et al. сообщили об 11 детях, которым проводили ЭКМО, из них 5 получали АТ III в виде постоянной инфузии, а 6 не получали [11]. У больных, получавших АТ III, была больше анти-Ха-активность и реже менялась доза гепарина, при этом различий в частоте геморрагических осложнений не наблюдали.

Подобные данные получили R. Perry et al. [30]. Они сравнили результаты ЭКМО у 11 детей до применения АТ III в качестве антикоагулянта, когда использовали только гепарин, и у 12 детей

после его применения. При использовании АТ III потребность в трансфузии СЗП снизилась на 26%, концентратов тромбоцитов и эритроцитов – на 30 и 68% соответственно.

В то же время не всегда применение препарата АТ III приводило к достижению поставленной цели. В ретроспективном исследовании T. E. Wong et al. [46] при проведении ЭКМО в 1-й группе 30 детей получили нефракционированный гепарин и произведённый из плазмы концентрат АТ III, во 2-й группе у 34 детей антикоагуляцию проводили только нефракционированным гепарином. Дозу АТ III рассчитывали по формуле таким образом, чтобы его плазменная активность достигла 120%:

$$\text{доза АТ III (МЕ)} = \text{масса тела (кг)} \times (120\% - \text{активность АТ III в плазме \%}) / 1,4.$$

Через 12 ч уровень АТ III в плазме был выше в группе больных, получавших концентрат АТ III, чем в группе пациентов, получавших только гепарин (80 против 41,7%). Всего было выполнено 77 введений концентрата АТ III, однако желаемый плазматический уровень АТ III 120% удалось достичь лишь в 8% случаев. В среднем ЭКМО продолжалось 180 ч. Не выявили значимых различий между группами в частоте геморрагических и тромботических осложнений, смен экстракорпоральных контуров, длительности пребывания больных в отделении интенсивной терапии и стационаре, в группе АТ III скорость инфузии гепарина была достоверно ниже [46].

J. W. Byrnes et al. исследовали, позволяет ли добавление рекомбинантного АТ III уменьшить (т. е. на 10% и более) скорость инфузии гепарина и увеличить продолжительность использования экстракорпорального контура [10]. Всего провели 46 процедур ЭКМО у 40 педиатрических больных. Препарат АТ III добавляли при снижении плазменной активности АТ III ниже 70%. Доля больных, которым удалось снизить скорость инфузии гепарина на 10%, была одинакова в группе получавших и не получавших гепарин (38,4 против 32,9%, $p = 0,52$), в то же время при использовании АТ III чаще наблюдали образование сгустков в экстракорпоральном контуре ($p = 0,018$).

Таким образом, роль препарата АТ III в системной антикоагуляции при ЭКМО пока нуждается в дальнейшем изучении.

Помимо ИК и ЭКМО, проблемы с антикоагуляцией при использовании экстракорпорального контура возникают при проведении заместительной почечной терапии. Однако в литературе этим вопросам уделяется меньше внимания.

Описано клиническое наблюдение, в котором у 43-летнего мужчины с врождённым дефицитом АТ III тромбоз распространился от подвздошных до почечных вен и ему потребовалось проведение гемодиализа [27]. При проведении гемодиализа, несмотря на адекватную гепаринизацию, часто

отмечалось образование сгустков в экстракорпоральном контуре, что требовало прекращения проведения процедуры. Лишь добавление концентрата АТ III к гепарину во время проведения диализа позволило избежать тромбозов в контуре.

Сообщается о 20 больных с почечной недостаточностью, требующей проведения гемодиализа, и низким уровнем в плазме АТ III [36]. У всех больных вскоре после начала процедуры диализа происходило тромбирование в экстракорпоральном контуре. Лишь добавление концентрата АТ III в различных режимах (болюсное введение до гемодиализа, постоянная инфузия вместе с гепарином во время диализа) позволило обеспечить адекватную антикоагуляцию и провести процедуры без осложнений [36].

Большинство работ, посвящённых применению АТ III для экстракорпоральной заместительной терапии, выполнены при ГДФ у больных с сепсисом. При ГДФ, в отличие от гемодиализа, поддержание работоспособности фильтра требуется в течение значительно более длительного времени. ГДФ часто применяют для лечения острой почечной недостаточности у больных с сепсисом. При септическом шоке необходимость в проведении постоянной ГДФ возникает у 32,5–46,0% больных [15, 31]. В то же время снижение плазменной активности АТ III является одним из наиболее частых и ранних нарушений гемостаза при сепсисе и выявляется в среднем у 80% больных [1, 19]. Это снижение прямо коррелирует с тяжестью течения сепсиса и наиболее выражено при септическом шоке [1].

Среди 106 больных с септическим шоком и острой почечной недостаточностью, нуждающихся в проведении ГДФ, в 73% случаев активность АТ III была ниже 70% ещё до начала заместительной почечной терапии [15]. В то же время сниженная плазменная активность АТ III является независимым предиктором тромбообразования в экстракорпоральном контуре при ГДФ [21, 22]. Обнаружена линейная корреляция между активностью АТ III и продолжительностью использования экстракорпорального контура при ГДФ. Риск тромбообразования в экстракорпоральном контуре в течение первых 24 ч резко повышался при снижении плазменной активности АТ ниже 60%; при активности меньше 60% продолжительность использования фильтра составила 15,2 ч, а выше 60% – 33,2 ч ($p < 0,05$) [22].

Целью французских исследователей было установить, снижает ли риск тромбообразования в фильтре введение препарата АТ III при ГДФ [22]. В исследование вошло 27 больных в возрасте 18–85 лет с септическим шоком и острой почечной недостаточностью, леченной ГДФ. Больных включали в исследование, если при выполнении ГДФ у них регистрировали 2 случая тромбообразования

в экстракорпоральном контуре в течение первых 24 ч от начала процедуры и более. При проведении ГДФ больные получали системную антикоагуляцию гепарином в дозе 5–10 ед/(кг · ч⁻¹). Исходно плазменная активность АТ III была снижена у 45,4% больных и составляла от 16 до 69%. Препарат АТ III назначали либо болюсно, либо в виде постоянной инфузии. В режиме болюсных инъекций лечение получили 13 больных. Дозу АТ III при болюсном введении рассчитывали по формуле:

$$\text{масса тела} \times (100\% - \text{активность АТ III}\%) / 1,5.$$

Болюсную инъекцию АТ III повторяли, если повторно регистрировали тромбообразование в фильтре при уровне АТ менее 70%.

В режиме постоянной инфузии лечение получили 14 больных. Им сначала болюсно вводили препарат АТ III, дозу которого рассчитывали по формуле:

$$\text{масса тела} \times (100\% - \text{исходная активность АТ III}\%) / 1,5,$$

а затем начинали постоянную инфузию со скоростью 40 МЕ/кг в сутки. Дозу при постоянной инфузии АТ III меняли таким образом, чтобы его плазменная активность сохранялась на уровне 80–100%.

В результате не зарегистрировано геморрагических осложнений ни при одном режиме введения АТ III, однако при постоянной инфузии АТ III длительность функционирования экстракорпорального контура оказалась больше, чем при его болюсном введении (48,5 против 27,8 ч, $p < 0,05$) [22].

В другой работе [15] в исследование было включено 78 больных с септическим шоком и активностью АТ III в плазме ниже 70%, которым проводили ГДФ. Исторический контроль составили 40 больных (2001–2002 гг.), группу лечения АТ III (2003–2004 гг.) – 38 больных. У всех больных системную антикоагуляцию проводили введением нефракционированного гепарина в целях удлинения АЧТВ в 1,5–2,0 раза. АТ назначали так, чтобы его активность в плазме составляла 110–120%. Каждый раз, когда при ежедневном исследовании выявляли снижение уровня АТ ниже 70%, добавляли болюсно 50 МЕ/кг концентрата АТ III. В результате установлено, что тромбообразование в экстракорпоральном контуре возникало в 2 раза реже (32 против 16,5%; $p = 0,0018$), гепарина применяли меньше, а средняя продолжительность использования фильтра была больше в группе АТ III, чем в группе контроля (44,5 против 33,4 ч; $p = 0,0045$) [15]. Терапия АТ III не сопровождалась развитием геморрагических осложнений. В то же время такие показатели, как продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, в стационаре, смертность, в обеих группах были сопоставимы [15].

Таким образом, применение концентрата АТ III позволяет достичь лучшей антикоагуляции,

более длительно использовать фильтры для выполнения ГДФ у больных с сепсисом, но не влияет существенно на окончательные результаты лечения.

Ещё одной областью, где представляется логичным использование препаратов АТ III в экстракорпоральном контуре, является экстракорпоральная детоксикация при печёночной недостаточности. При печёночной недостаточности дефицит АТ III выявляют у 83% больных, у 38% больных его активность ниже 50% [38]. Однако имеются лишь единичные сообщения о применении концентрата АТ III у больных с печёночной недостаточностью.

P. G. Langley et al. [23] в контролируемом рандомизированном исследовании у 24 больных с фульминантной печёночной недостаточностью, которым проводили гемодиализ, сравнили эффективность применения с целью антикоагуляции гепарина (12 больных) и гепарина в сочетании с концентратом АТ III (12 больных). Больные получали по 3 000 МЕ АТ III до гемодиализа. В группе АТ III во время гемодиализа нормализовалась активность АТ III в плазме, в 2 раза снижалось потребление гепарина, при этом анти-Ха-активность в плазме была в 2 раза выше. Различий в частоте геморрагических осложнений не обнаружено.

В ретроспективном исследовании R. Brunner et al. [8] проанализирована эффективность одного болюсного введения препарата АТ III, применённого в качестве единственного антикоагулянта, у больных циррозом печени при проведении различных методов экстракорпоральной детоксикации (ГДФ – у 13, гемодиализ – у 14 и детоксикационная система МАРС [32] – у 6 больных). Средняя продолжительность использования фильтра составила для ГДФ 44 ч, 4 ч – для гемодиализа и 4,6 ч – для МАРС. Вследствие тромбирования были потеряны 2 из 13 (15%) фильтров ГДФ, 1 из 14 (7%) гемодиализных фильтров и ни одного фильтра – для МАРС. Новых эпизодов кровотечения после введения АТ III не отмечено.

Таким образом, при процедурах с использованием экстракорпорального контура актуальным является определение активности АТ III с целью выявления риска развития гепаринорезистентности либо, в случае её наличия, для подтверждения её причины и выбора правильного метода коррекции. Критерием гепаринорезистентности является отсутствие достижения 2–3-кратного удлинения АЧТВ при дозе нефракционированного гепарина выше 35 000 ед/сут либо АВС менее 480 с при повышении дозы гепарина до 600–800 ед/(кг · мин⁻¹) (последний критерий используется в кардиохирургии при операциях с применением ИК). При процедурах с применением экстракорпорального контура целесообразно определять у больных

плазменную активность АТ III до начала процедуры и мониторировать её в ходе процедуры и после завершения. При плазменной активности АТ III менее 60% требуется проведение заместительной терапии препаратом АТ, так как в противном случае высок риск не только тромбоэмболических осложнений на фоне гепаринорезистентности, но и парадоксальных кровотечений вследствие повышения дозы гепарина, к которому неизбежно прибегает врач в стремлении достичь целевых значений АЧТВ или АВС. Препарат АТ III назначают из такого расчёта, что 1 МЕ/кг массы тела больного АТ III повышает его активность в плазме примерно на 1–2%. Дозу препарата АТ III рассчитывают по формуле:

$$\text{доза АТ} = \text{масса тела (желаемый уровень АТ} - \text{имеющийся уровень АТ)} \times 2/3.$$

При сепсисе доза препарата АТ III должна быть больше, поскольку происходит потребление АТ III, расчёт проводят по формуле:

$$\text{доза АТ} = \text{масса тела (желаемый уровень АТ} - \text{имеющийся уровень АТ)} \times 1,25^*,$$

*25% добавляется за счёт потребления при сепсисе.

Оптимальной дозой, позволяющей возместить дефицит АТ III, в большинстве случаев является 75 МЕ/кг. При применении препарата АТ III с целью антикоагуляции более эффективно использовать непрерывную инфузию АТ III, чем его болюсное введение. АТ III может использоваться как в сочетании с гепарином, так и в виде монотерапии.

Выводы

1. Плазменный дефицит АТ III является наиболее частой причиной гепаринорезистентности, возникающей при проведении процедур с использованием экстракорпорального контура.
2. Критическим уровнем, при котором значительно увеличивается частота тромбозов в экстракорпоральном контуре, является активность АТ III в плазме ниже 60%.
3. Применение препарата АТ III либо в виде монотерапии, либо в сочетании с гепарином в подавляющем большинстве случаев помогает преодолеть гепаринорезистентность.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Гематологический научный центр

125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., д. 4а.

Галстян Геннадий Мартинович

доктор медицинских наук, заведующий отделением реаниматологии и интенсивной терапии.

Тел.: 8 (495) 612-48-59.

E-mail: gengalst@gmail.com

Денисова Елена Николаевна

врач отделения химиотерапии гематологических заболеваний, полиорганной патологии и гемодиализа.
Тел.: +7 (495) 612-49-66.
E-mail: deni392@mail.ru

Куприкова Анастасия Игоревна

врач анестезиолог-реаниматолог
отделения реаниматологии и интенсивной терапии.
Тел.: +7 (495) 612-48-59.
E-mail: littledoctor84@gmail.com

Орел Елена Борисовна

заведующая лабораторией коагулологии.
E-mail: orel@blood.ru

Бирюкова Людмила Семёновна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением химиотерапии
гематологических заболеваний, полиорганной
патологии и гемодиализа.
Телефон: +7 (495) 612-49-66.
E-mail: birjukova@blood.ru

Литература

1. Кречетова А. В. Нарушение гемостаза при сепсисе у онкогематологических больных с миелотоксическим агранулоцитозом: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – С. 24.
2. Agati S., Ciccarello G., Salvo D. et al. Use of a Novel Anticoagulation Strategy During ECMO in a Pediatric Population: Single-Center Experience // ASAIO J. – 2006. – Vol. 52, № 5. – P. 513–516.
3. Avidan M. S., Levy J. H., Scholz J. et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled, multicenter study on the efficacy of recombinant human antithrombin in heparin-resistant patients scheduled to undergo cardiac surgery necessitating cardiopulmonary bypass // Anesthesiology. – 2005. – Vol. 102. – P. 276–284.
4. Avidan M. S., Levy J. H., van Aken H. et al. Recombinant human antithrombin III restores heparin responsiveness and decreases activation of coagulation in heparin-resistant patients during cardiopulmonary bypass // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 130, № 1. – P. 107–113.
5. Bembea M. M., Schwartz J. M., Shah N. et al. Anticoagulation monitoring during pediatric extracorporeal membrane oxygenation // ASAIO J. – 2013. – Vol. 59. – P. 63–68.
6. Brinks H. J., Weerwind P. W. Familial antithrombin-III deficiency during cardiopulmonary bypass: a case report // Perfusion. – 2000. – Vol. 15. – P. 553–556.
7. Brown M. E., Gallagher J. M., Armitage J. M. The Use of Human Antithrombin III Concentrate for Treatment of Heparin Resistance During Cardiopulmonary Bypass // J. Extracorporeal Technol. – 2000. – Vol. 32, № 2. – P. 75–78.
8. Brunner R., Madl C., Druml W. et al. Single-dose application of antithrombin III as alternative anticoagulation during extracorporeal therapy in critically ill patients with advanced liver cirrhosis: a retrospective data analysis // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. 123.
9. Buck M. L. Antithrombin Administration during Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation // Pediatr. Pharmacother. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 1–5.
10. Bymes J. W., Swearingen C. J., Prodhan P. et al. Effect of antithrombin supplementation in pediatric cardiac extracorporeal membrane oxygenation // Pediatr. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 13. – P. 705.
11. Chernoguz A., Vandersall A. E., Burton K. S. et al. Antithrombin III infusion improves anticoagulation in CDH patients on ECMO [abstract]. American Academy of Pediatrics National Conference. 2011. <https://aap.confex.com/aap/2011/webprogram/Paper14013.html> (accessed 1/24/13).
12. Conard J. Antithrombin activity and antigen. In: laboratory techniques in thrombosis – a manual / Eds. J. Jespersen, R. M. Bertina, F. Havekate. Kluwer academic publisher. Dordrecht, Boston, London. – 2000. – P. 121–128.
13. Conley J. C., Plunkett P. F. Antithrombin III in cardiac surgery: an outcome study // J. Extra Corpor. Technol. – 1998. – Vol. 30. – P. 178–183.
14. Dietrich W., Busley R., Spannagl M. et al. The influence of antithrombin substitution on heparin sensitivity and activation of hemostasis during coronary artery bypass graft surgery: a dose-finding study // Anesth. Analg. – 2013. – Vol. 116, № 6. – P. 1223–1230.
15. du Cheyron D., Bouchet B., Bruel C. et al. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. R45.
16. Hashimoto K., Yamagishi M., Sasaki T. et al. Heparin and antithrombin III levels during cardiopulmonary bypass: correlation with subclinical plasma coagulation // Ann. Thorac. Surg. – 1994. – Vol. 58. – P. 799–804.
17. Irani M. S. Antithrombin concentrates in heparin-resistant cardiopulmonary bypass patients // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 1996. – Vol. 2. – P. 103–106.
18. Kanbak M. The treatment of heparin resistance with Antithrombin III in cardiac surgery // Can. J. Anesth. – 1999. – Vol. 46, № 6. – P. 581–585.
19. Kinasewitz G. T., Yan S., Basson B. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative microorganism [ISRCTN74215569] // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8. – P. R82–R90 (DOI 10.1186/cc2459).
20. Koster A., Fischer T., Gruendel M. et al. Management of heparin resistance during cardiopulmonary bypass: the effect of five different anticoagulation strategies on hemostatic activation // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. –

2003. – Vol. 17. – P. 171–175.
21. Kutsogiannis D. J., Gibney R. T., Stollery D. et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 2361–2367.
22. Lafargue M., Joannes-Boyau O., Honoré P. M. et al. Acquired deficit of antithrombin and role of supplementation in septic patients during continuous veno-venous hemofiltration // *ASAIO J.* – 2008. – Vol. 54, № 1. – P. 124–128.
23. Langley P. G., Keays R., Hughes R. D. et al. Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure // *Hepatology.* – 1991. – Vol. 14, № 2. – P. 251–256.
24. Lemmer J. H. Jr., Despotis G. J. Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 123. – P. 213–217.
25. Levy J. H., Despotis G. J., Szlam F. et al. Recombinant human transgenic antithrombin in cardiac surgery: a dose-finding study // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 96. – P. 1095–1092.
26. Levy J. H., Montes F., Szlam F. et al. The in vitro effects of antithrombin III on the activated coagulation time in patients on heparin therapy // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 90. – P. 1076–1079.
27. Matsuo T., Yamada T., Yamanashi T. et al. Choice of anticoagulant in a congenital antithrombin III (AT III)-deficient patient with chronic renal failure undergoing regular haemodialysis // *Clin. Lab. Haematol.* – 1989. – Vol. 11, № 3. – P. 213–219.
28. Niebler R. A., Christensen M., Berens R. et al. Antithrombin replacement during extracorporeal membrane oxygenation // *Artif. Organs.* – 2011. – Vol. 35, № 11. – P. 1024–1028.
29. Patnaik M. M., Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review // *Haemophilia.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1229–1239.
30. Perry R., Klee L., Stein J. Antithrombin III administration is associated with a marked decrease in blood product exposures in neonates with congenital diaphragmatic hernia during the first three days of extracorporeal membrane oxygenation [abstract]. 28th Annual CNMC Symposium, Keystone, Colorado, 2012. <http://elconet.org/index.php/resources/presentations/cnmc-keystone-meeting/category/15-keystone-2012.html?start=20> (accessed 1/29/13)
31. Quenot J. P., Binquet C., Kara F. et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. R65.
32. Rademacher S., Oppert M., Jörres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. 591–599.
33. Ranucci M., Isgrò G., Cazzaniga A. et al. Different patterns of heparin resistance: therapeutic implications // *Perfusion.* – 2002. – Vol. 17. – P. 199–204.
34. Ranucci M. Antithrombin III: Key factor in extracorporeal circulation // *Minerva Anesthesiol.* – 2002. – Vol. 68. – P. 454–457.
35. Rodriguez-López J. M., del Barrio E., Lozano F. S. et al. Does preoperative level of antithrombin III predict heparin resistance during extracorporeal circulation? // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 107, № 4. – P. 1444–1445.
36. Schrader J., Köstering H., Kramer P. et al. Antithrombin III-Substitution bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1982. – Vol. 107, № 48. – P. 1847–1850.
37. Sievert A., Uber W., Laws S. et al. Improvement in long-term ECMO by detailed monitoring of anticoagulation: a case report // *Perfusion.* – 2010. – Vol. 26, № 1. – P. 59–64.
38. Singhal A., Karachristos A., Bromberg M. et al. Hypercoagulability in end-stage liver disease: prevalence and its correlation with severity of liver disease and portal vein thrombosis // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2012. – Vol. 18, № 6. – P. 594–598.
39. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 91. – P. 944–982.
40. Sonzogni V., Bellavita P., Carrara B. et al. The effect of antithrombin III concentrations during cardiopulmonary surgery // *Minerva Anesthesiol.* – 2000. – Vol. 66, № 1-2. – P. 17–23.
41. Spiess B. D. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 85. – P. 2153–2160.
42. Staples M. H., Dunton R. F., Karlson K. J. et al. Heparin resistance after preoperative heparin therapy or intraaortic balloon pumping // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – Vol. 57. – P. 1211–1216.
43. van Norman G. A., Gernsheimer T., Chandler W. L. et al. Indicators of fibrinolysis during cardiopulmonary bypass after exogenous antithrombin III administration for acquired antithrombin III deficiency // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1997. – Vol. 11. – P. 760–763.
44. Wiedermann C. J. Clinical review: Molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. 209.
45. Williams M. R., D'Ambra A. B., Beck J. R. et al. A randomized trial of antithrombin concentrate for treatment of heparin resistance // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70. – P. 873–877.
46. Wong T. E., Delaney M., Gernsheimer T. B. et al. Antithrombin concentrate use in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study // *Blood.* – 2012. – Vol. 120, Abstr. 1170.