

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ HELLP - СИНДРОМА И ОСТРОГО ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА БЕРЕМЕННЫХ

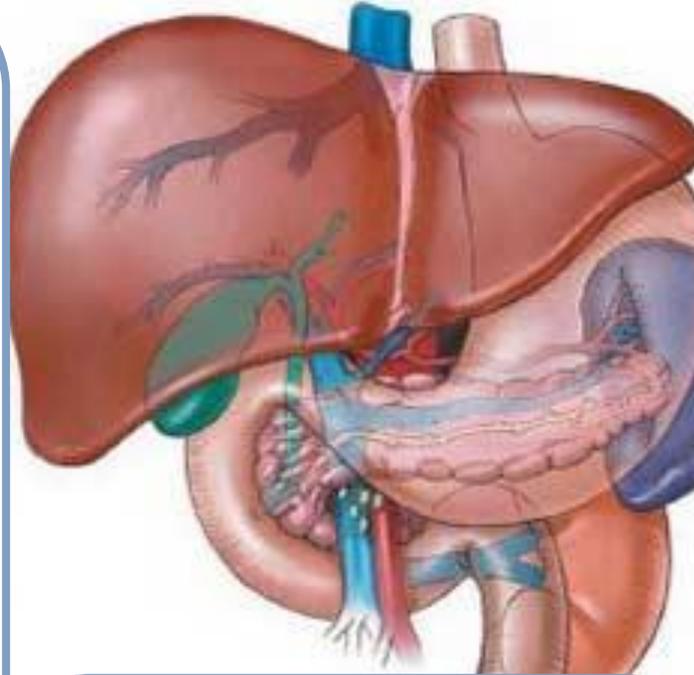
Грицан Галина Викторовна
д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и
реаниматологии ИПО КрасГМУ им.проф. В.Ф.
Войно-Ясенецкого
01.03.2014

Актуальность : HELLP и AFLP

- Встречаются только у **беременных**
- Нередко в сочетании с **ПЭ**, что скрывает понимание клинических проявлений этой патологии
- Это **критическое состояние**
- Необходимо учитывать возможные **физиологические изменения при беременности**
- На ранних этапах **диагностика сложна**: нет абсолютных отличительных признаков заболевания, неспецифическое начало, стертая клиника, слабая настороженность врача о возможности развития болезни.
- Быстрое развитие **осложнений**, иногда фатальных
- Летальность высокая

Особенности гастродуоденальной зоны при беременности

1. печень -1500 г
2. Дольки из гепатоцитов выделяют в желчные каналцы желчь-общий желчный проток. Регуляция оттока желчи из общего желчного протока в ДПК осуществляется сф.ОДДИ.
3. Холецистокинин
4. Желчь важная роль во всасывании жиров, холестерина, экскреции б.т.т.
5. ЖК эмульсификации компонентов желчи, всасывание липидов
6. В гепатоцитах конъюгация б.т.т.



Нарушение кровотока-
диффузный эндотелиоз-
печеночная
недостаточность:
внутрипеченочный
холестаз,
гипербилирубинемия,
некроз гепатоцитов,
транслокация бак. флоры .

1. Эндотелиоз: ЖК- в общий кровотоко-
кожный зуд.
2. Снижение синтеза альбуминов.
3. Нарушение синтеза ФС крови.
4. Нарушение обмена б.т.т.
5. Повышение уровня АЛТ и АСТ, ЩФ, ЛДГ.

Острый жировой гепатоз беременных

(Sheehan H.L The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning.. J Ob. Gyn, 1940)

- 1:15000 родов, в III триместре, плод мужского пола
- Паренхиматозное повреждение печени (печеночно-клеточная недостаточность)
- Генетический митохондриальный дефект В-окисления жирных кислот: дефицит фермента 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы.
- В продромальном периоде: недомогание, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, может быть желтуха, зуд кожи, субфебрилитет, невыраженные симптомы ПЭ.
- Повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ЖК, К.б.т.т., ЛДГ. Повышение мочевины, креатинина при прогрессировании заболевания или присоединение осложнений. Гипогликемия. Гипопротеинемия, повышение аммиака
- Геморрагический синдром обусловлен дефицитом ФС. Тромбоцитопения прогрессирует если есть кровотечение или сепсис. Снижение АТ III.

Критерии диагностики ОЖГБ

Рвота

Боль в животе

Полидипсия/полиурия

Энцефалопатия

Повышенный билирубин > 14 mmol/L(239 мг/дл)

Гипогликемия

Асцит или жировая инфильтрация печени на УЗИ

Повышенная мочевины > 34 ммоль/(204 мг/дл)

Лейкоцитоз > 11 * 10⁹/L

Креатинин > 150 umol/l(1.95 мг/дл)

Коагулопатия; ПТВ > 14 секунд или АЧТВ > 34 секунды

Микровезикулярный стеатоз на биопсии печени

Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut 2002; 51(6): 876-880.

PMID 12427793

Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P; UK Obstetric Surveillance System. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. Gut 2008; 57(7): 951-956. PMID 18332072

HELLP синдром

(Weinstein L. Syndrome of hemolysis elevated liver enzymes and low platelet count a severe consequence of hypertension in pregnancy. Obs. Gyn., 1982)

- Н-гемолиз; ЕL-повышение уровня печеночных ферментов; LP-тромбоцитопения.
- Неполные формы: ELLP – благоприятное течение.
- В 0,5-0,9% всех беременностей: 27-37 недель гестации.
- В 20-30% при ПЭ; в послеродовой период 48ч.
- В 70% до родов с ПЭ: 20-30% с ПЭ в послеродовой период.
- В основе патогенеза нарушение иммунологической адаптации между матерью и антигенно-чужеродным ей плодом=дисфункция эндотелия=ПОН

HELLP: клинико-лабораторные проявления

- Начало с диспепсических симптомов: боли в животе, тошнота, рвота, иктеричность склер, желтуха кожи. **Симптомы ПЭ.**
- **Критерии (Tennessee): Mississippi** 1) $Tr \leq 100$ или ≤ 50 ; АСТ или АЛТ ≥ 70 ; ЛДГ ≥ 600 . 2) $Tr \leq 100 \geq 50$; АСТ или АЛТ ≥ 70 ; ЛДГ ≥ 600 . 3) $Tr \leq 150 \geq 100$; АСТ или АЛТ ≥ 40 ; ЛДГ ≥ 600 .

Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2009, 9:8

Abildgaard U., Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Feb;166(2)

- Гемолиз эритроцитов = \downarrow Нб / \uparrow свободный гемоглобин / \downarrow гаптоглобина / \uparrow ЛДГ / шизоцитоз / \uparrow неконьюгированного б.т.т. / \uparrow АЛТ и АСТ.
- Внутрипеченочный холестааз.
- Диссоциация: Гиперкоагуляция – гипокоагуляция – геморрагический синдром – ДВС крови.

Клинико-лабораторные проявления HELLP

- **Субкапсулярная гематома**, разрыв печени.
Внезапные острые боли в эпигастрии, анемия,
нарушение гемодинамики - Araujo AC, et al: *Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 2006, 195:129-133.*
- **Отслойка плаценты** - Sibai BM: *Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004, 103:981-991*
- **Субарахноидальные кровоизлияния, внутримозговые гематомы** - Altamura C, et al: *Postpartum cerebellar infarction and haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet (HELLP) syndrome. Neurol Sci 2005, 26:40-42*
- **Кровотечения, гнойно-септические осложнения встречаются чаще после кесарево сечения** - Curtin WM: *A review of HELLP syndrome. Journal of Perinatology 1999, 19:138-143.*

Одинаковые КЛД

- Наличие разной степени тяжести ПЭ;
- Печеночная недостаточность (паренхиматозное повреждение);
- Нарушения в системе гемостаза;
- Внутрпеченочный холестаз;
- Наличие маркеров генетической предрасположенности к тромбофилии, А/Т к кардиолипинам, ВА;
- Наличие органных дисфункций и осложнений: панкреонекроз, сепсис, септический шок, ДВС крови.

Вопросы на которые нужно дать ответы

- Варианты течения
- Дифференциальная диагностика
- Своевременность и адекватность ИТ:
 - - устранение триггерных причин
 - - «профилактика» ОПН, ДВС (ПА в режиме плазмообмена, ГКС)
 - - «Протезирование» функции печени (гепатопротекторы, «печеночные» факторы свертывания крови, уровень альбумина)
 - - ОПН и гемодиализация
 - - контроль за уровнем полиорганной дисфункции (гемодинамика, дыхание, состояние ЦНС)
 - - прогнозирование осложнений: кровотечение, острый ДВС крови, сепсис, деструктивные формы панкреатита и др.
 - - показания и противопоказания к проведению оперативных вмешательств
- Динамическая оценка риска возникновения летального исхода

Опыт лечения и анализ литературных данных

- Изучение проблемы с 1998 года

Учреждения, где проводилась ИТ

- Родильный дом №1 г.
Красноярска (акушерский РКЦ)
- Краевая клиническая больница
- Краевой перинатальный центр



Варианты течения заболевания

- Тяжелая ПЭ с острой печеночной недостаточностью, возникшей до родоразрешения.
- ПЭ различной степени тяжести до родоразрешения с развитием ОПечН после родоразрешения.
- Клинико-лабораторные показатели соответствовали ОПечН, а клиника гестоза имела стертые течение.
- Может быть сочетание ОЖГБ и HELLP

Дифференциальная диагностика

- **ВГ**: подтверждено серологическими исследованиями; нет проявлений ПЭ; высокие трансаминазы, ЩФ при невысоком уровне б.т.т., кожный зуд, лейкоцитоз.
- **ПЭ**: тяжесть состояния больше обусловлена ПЭ; нет диспепсических симптомов, АЛТ, АСТ, ЩФ повышены, б.т.т не нарастает; гиперкоагуляция, гипогликемия не характерна.
- **Острый холецистит** : ЖКБ – болевой синдром (УЗИ)

Дифференциальная диагностика

- **Внутрипеченочный холестаз, обусловленный беременностью** (нарушение образования и транспорта желчи в гепатоцитах и/или повреждением внутрипеченочных желчных протоков): повышены ЩФ, АЛТ, АСТ, желчные кислоты, холестерин, ЛПНП; прямой б.т.т., может быть и в норме, кожный зуд.
- В разные сроки гестации, может быть рецидивирующее течение. (УЗИ диагностика)
- Благоприятный вариант, если нет гипербилирубинемии.

Своевременность и адекватность ИТ

Основные принципы ИТ

- Устранение триггерных причин
- **Предоперационная подготовка**
- Варианты анестезиологического обеспечения
- РП в послеродовом (послеоперационном) периоде
- **HELLP: при тромбоцитопении (<50 тыс/мкл) и (или) внутрисосудистый гемолизе - ГКС (метилпреднизолон – 15-20 мг/кг/сут или дексаметазон – 0,3-0,5 мг/кг/сут)**
- Гепатопротекторы
- Снижение риска возникновения панкреатита
- ЗПТ и устранение внутрисосудистого гемолиза

Тактика родоразрешения

Beucher G, Simonet, Dreyfus M. Management of the HELLP syndrome // Gynecol Obstet Fertil. – 2008. – Vol. 36, № 12. - P. 1175 - 1190.
Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management // A BMC Pregnancy Childbirth. – 2009. - Vol. 9, № 8.

- Есть возможность для планирования пролонгирования беременности в зависимости от срока гестации.
- 1) ≥ 34 нед – срочное родоразрешение.
- 2) 27-34 нед – при отсутствии угрожающих жизни признаков возможно пролонгирование беременности до 48 часов (подготовка легких плода ГКС).
- 3) менее 27 нед – при отсутствии угрожающих жизни признаков возможно пролонгирование беременности до 72 часов (подготовка легких плода ГКС).
 - Пролонгирование беременности не гарантирует отсутствие осложнений!!!!

Устранение триггерных причин

- Устранение триггерных причин – **родоразрешение!!!**
- Оценка состояния матери: сознание, респираторный статус, гемодинамика – для определения тактики в послеродовом периоде, УЗИ брюшной полости, глазное дно.
- Группа крови и резус фактор, развернутый ан.крови, общий белок, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, амилаза, креатинин, ЩФ, ЛДГ, общий ан.мочи. ЭКГ.
- Оценка показателей гемостаза: **количество тромбоцитов – не менее 50 тыс; ПТИ - не менее 50%; АЧТВ не более 50-60 сек; фибриноген не менее 2 г/л. Д-димер!!! РФМК!!! АТШ !!!.**

Предоперационная подготовка

- Антигипертензивная терапия (Tuffnell., et al. The management of severe pre-eclampsia. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists,2006.)-
- **Магния сульфат 25% через перфузор 0,5-2 гр/час.**
- Гемодинамическая поддержка: инфузионная терапия в сочетании с вазоактивными и инотропными препаратами до достижения целевых показателей гемодинамики: **ЦВД – 7-15 мм рт.ст., АДср > 65 мм.рт.ст., диурез > 0,5 мл/кг/час, гематокрит 30%)**
- Инфузионная терапия: **кристаллоиды не более 15 мл/кг.**
- Длительность предоперационной подготовки не более 3-6 часов, а лучше не более 2-х часов.

Предоперационная подготовка

- Гепатопротекторы: **гептрал 400-800 мг**
- Ингибиторы протонной помпы: **нексиум или лосек 40 мг**
- Коррекция выявленных нарушений гемостаза
(**СЗП 10-20 мл/кг, дексаметазон 0,5 мг/кг, криопреципитат; Тромбоконцентрат** - *Baxter JK, Weinstein L: HELLP syndrome: the state of the art. Obstet Gynecol Surv 2004, 59:838-845.* **Тр $\leq 25 \times 10^9$**)
- При олигоурии - **фуросемид 100 мг**
- При судорогах перевод **на ИВЛ. КТ мозга**

Варианты анестезиологического обеспечения

- **Общая анестезия**

- Особенности применения РА: Тр 75-100 x 10⁹

Pridjian G, Puschett JB: Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. Obstet Gynecol Surv 2002, 57:598-618

Интраоперационное ведение:

- При коагулопатическом кровотечении (СЗП, Новосевен, протромплекс)
- Инфузионная терапия - ЦВД 90-150 мм вод.ст., кристаллоиды и ГЭК (130/0,4 не более 10 мл/кг)
- При кровопотере 30% ОЦК и более и снижении Нв менее 90 г/л - препараты красной крови

Послеродовой период

- **Оценка органических дисфункций!** *Sibai BM, Ramadan MK: Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. Am J Obstet Gynecol 1993, 168:1682-1687.60.*

1. Геморрагический синдром (петехии и экхимозы, кровотечение из мест инъекций, дренажей, макрогематурия, желудочно-кишечное кровотечение, внутрибрюшное кровотечение — обусловлен тромбоцитопенией, ДВС крови, дефицитом ФС синтеза в печени, коагулопатией разведения.

Послеродовый период: **возмещение факторов свертывания и тромбоцитов**

- 1. СЗП до 1000 мл, криопреципитат 2 дозы на 10 кг
(*Guidelines for the of fresh frozen plasma crioprecipitate and cryosupernatant. Brit. Haematology, 2004*),
рекомбинантный VIIa (новосевен 60-120 мкг/кг *Cho F et al: Successful management of a pregnant woman with HELLP syndrome, pulmonary edema, postpartum hemorrhage and acute renal failure, using early hemodialysis, intravenous immunoglobulin and noninvasive monitoring: a case report. J Reprod Med 2007, 52:661-663.*, протромплекс).
- 2. Тромбоконцентрат 1 доза на 10 кг при уровне Тр $\leq 50 \times 10^9$ (Deloughery T.G. Hemorrhagic and thrombotic disorders in the intensive care setting, 2004).
- 3. Транексамовая кислота 15 мг/кг, апротинин (антифибринолитики).
- 4. Эритроцитарная масса при Нв 70-90 г/л (*Hebert P.C. et al. Transfusion requirements in critical care. A pilot study, 1999.*

Послеродовый период: коррекция печеночной недостаточности

1. Оценка биохимических показателей: билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень альбуминов, ЛДГ.
 2. Гептрал (S-адеметионин 800-1200 мг/сутки; Урсодезоксихолиевая кислота; Гепамерц.
 3. При нарастании билирубина плазмообмен 1-1,5 ОЦП.
 4. Снижение уровня альбумина менее 28 г/л: В/В 20% альбумин+фуросемид до 5 мг/час в течении 5 часов.
- **АТ III** Mangione S, Giarratano A: *The role of antithrombin III in critical patients in obstetrics. Minerva Anestesiol 2002, 68:449-453.*

Послеродовый период: Респираторная поддержка

- Показания: нарушение сознания, шок, критерии ОРДС, геморрагический синдром, превентивный перевод на АИВЛ (PEEP+5-8) при введении инфузионно-трансфузионной терапии более 40 мл/кг.
- Режимы CMV, PRVC. ($SpO_2=95-98\%$, PaO_2 – 80-100 мм рт.ст).
- Седация.

Послеродовый период: коррекция острой почечной недостаточности

- обусловлена гемолизом (повреждение канальцев), ПЭ. Олигоурия – петлевые диуретики. Азотемия+олигоурия – ПВВГДФ (после купирования геморрагического синдрома).

Скорость кровотока 200-250 мл/мин

Замещение бикарбонатным р-ром, Н: Акусол 40 мл/час. AST 150-220 сек.

Послеродовый период

- **Антибиотики резерва:** с учетом гепато- и нефротоксичности (карбопенемы).

- **Антикоагулянты – НМГ и НФГ:**

1) При гипокоагуляции и или тромбоцитопении не использовать.

2) При гиперкоагуляции+маркеры активации+↑ фибриногена+Тр N: НФГ 5-7 ЕД/кг/час или НМГ (фраксипарин 0,3-0,6 мл)

(Hardaway R.M. et al. Dissiminated intravascular coagulation in sepsis. Semin Thoromb. Hemost. 2001)

Внутрисосудистый гемолиз

- Проведение **плазмообмена** (мембранный, дискретный) после родоразрешения. Ежедневно до нормализации свободного гемоглобина, билирубина - *Eser B, et al: The role of plasma exchange in HELLP syndrome. Clin Appl Thromb Hemost 2005, 11:211-217.*
- **ГКС**: Применение не влияет на смертность, осложнения и результаты лечения, в течении 48 час увеличивает уровень Тр - *Matchaba P, Moodley J: Corticosteroids for HELLP syndrome inpregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD002076.*
- После плазмообмена в/в **метипред** 20-30 мг/кг однократно за 1,5 часа.

Внутрисосудистый гемолиз

Плазмообмен (8-12 часов)
Удаление за сеанс 1-2 ОЦП,
возмещение СЗП,
Минимальная гепаринизация АСТ 300
сек.



Калий, натрий
Мочевина
Креатинин
Общий белок
Оценка диуреза
Удельный вес мочи



Профилактика/лечение: панкреонекроза

- Когда проводить: наличие внутрипеченочного холестаза, повышение амилазы, выпот в брюшной полости, наличие свободного гемоглобина, ЛДГ, стресс-язвы ЖКТ.

Визуализация характера поражения ПЖ: УЗИ, КТ, лапароскопия

Цель

Профилактика и лечение системных осложнений (ПТШ, ТС, СШ)

Профилактика инфицирования при развитии некроза

- Препараты соматостатина - до 1200 мг в сутки (период гиперферментации).
- Профилактика стресс-язв, внутривенно ингибиторы протонной помпы – до 80мг в сутки (на весь период действия факторов риска).
- Антибиотики: карбопенемы. Гемофильтрация.

Хирургическая санация панкреонекроза

- Асептический панкреонекроз: Пункция и дренирование под контролем УЗИ, видеолапароскопия - **дренирование сальниковой сумки**. Лапаратомия –крайний вариант.
- Инфицированный панкреонекроз: все лапаратомии (**секвестрнекрэктомия, дренирование сальниковой сумки, установка вакуум-аспирационной системы**).

Acute Pancreatitis (img thanks to drknp.com)



Эфферентная терапия

- ✘ Применение продленных методик предпочтительнее интермиттирующим:
Продленный вено-венозный гемодиализ (CVVH) – ОПН - коррекция азотемии (до 18 ч).
- ✘ Продленная вено-венозная гемофильтрация (CVVHF) – удаляем молекулы средних масс. (24 ч).
- ✘ Продленная вено-венозная гемодиофильтрация (CVVHDF) (возможно более 24 ч).
- ✘ Высокоселективная LPS- сорбция адсорбером ALTECO: при Грам (-) тяжелом сепсисе и септическом шоке.

Повторные оперативные вмешательства

- Основные причины: 1-3 сутки. 1) Внутрибрюшное кровотечение (хирургический гемостаз, ДВС крови, коагулопатия разведения); 2) гипотония матки.
- 4 – 10 сутки. 1) Субинволюция матки за счет ингибции матки кровью. Гематометра (сгустки).
- 2) несостоятельность швов на матке. 3) Ретровизикальные расслаивающие гематомы - межсвязочные гематомы - гематомы забрюшинного пространства. Инфицирование—транслокация бактерий в кровь—сепсис.

Прогнозирование осложнений

- Динамическая оценка по APACHE II или SAPS II, а также SOFA.
- Обеспечение достаточной оксигенации ($SpO_2=95-98\%$, $PaO_2 - 80-100$ мм рт.ст).
- Контроль изменений в системе гемостаза.
- Контроль маркеров ССВР и сепсиса (лейкоцитоз, СРБ, ПКТ, МАЧ-тест).
- Динамическая оценка риска развития воспалительных изменений в органах и деструктивных форм панкреатита.



Оценка риска летального исхода

- Интегральные шкалы :
- **SAPS II, APACHE II** для определения исходной тяжести и прогноза.
- SOFA для динамической оценки органной дисфункции
- Общение с родственниками

ВАЖНО

- При преэклампсии оценить степень поражения печени.
- При диспепсических симптомах провести лабораторные исследования: АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ, билирубин, гемоглобин.
- Своевременное родоразрешение.
- Предоперационная подготовка: оценка и коррекция гемостаза, ГКС, гепатопротекторы, проф-ка стресс язв.
- Знать и предупреждать осложнения.



«золотые» «руки» анестезиологов-реаниматологов, желание и немного везения, и критическое состояние ликвидировано, а человеческая жизнь спасена



цитата

[Врач должен помочь семье обрести желаемое количество здоровых детей, сохранив жизнь и здоровье матери.]

В.Е. Радзинский



2011 год



2003 год