



Интенсивная терапия HELLP- синдрома

к.м.н., доцент Дробинская А.Н.

Новосибирский государственный университет

XII Общероссийский образовательный форум, Самара - 2014г.

HELLP- синдром- атипичная форма тяжелой преэклампсии, характеризующаяся триадой симптомов

- H (hemolysis)- внутрисосудистый гемолиз
- EL(elevated liver enzymes)- повышение печеночных ферментов
- LP (low platelet count)- снижение уровня тромбоцитов

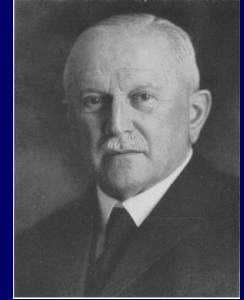
Варианты

ELLP-синдром (elevated liver enzymes low platelet count) : отсутствие гемолиза

HEL- синдром (hemolysis elevated liver enzymes) : при невыраженной тромбоцитопении

Эпидемиология HELLP- синдрома

G. Schmorl, 1898г.- при эклампсии характерна морфологическая картина(расстройство кровообращения, тромбозы и кровоизлияния, приводящие к разрушению печени). (Pathologisch-anatomische Untersuchungen liber Puerperale- Eklampsie. Leipzig, 1983).



Впервые описан в **1954 г. J.A.Pritchard et al.** (N.Engl. J. Med., 1954, Vol. 250,P.89).

P.S.Goodlin в **1978 г.**связал проявление этого синдрома с преэклампсией (Amer. J. Obstet.Gynecol., 1978,Vol.164. P.1577-1581)

Впервые объединил **триаду симптомов** в **1982 г. Weinstein L.** (Am. J Obstet. Gynecol., 1982; Vol.142 (2), N 15. P. 159-167) при тяжелой преэклампсии, эклампсии.

HELLP-СИНДРОМ

(Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets),
клиническая картина описана в 1893г. G.Schmorl,
частота при преэклампсии и эклампсии - 4-12%

Критерии диагностики:

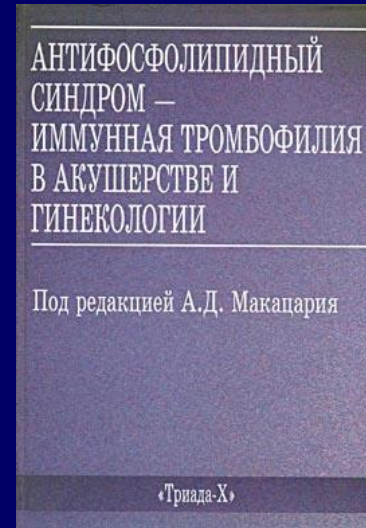
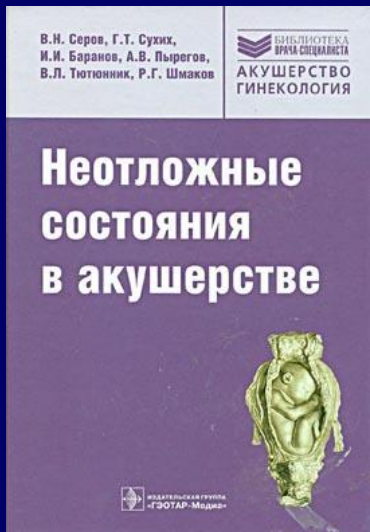
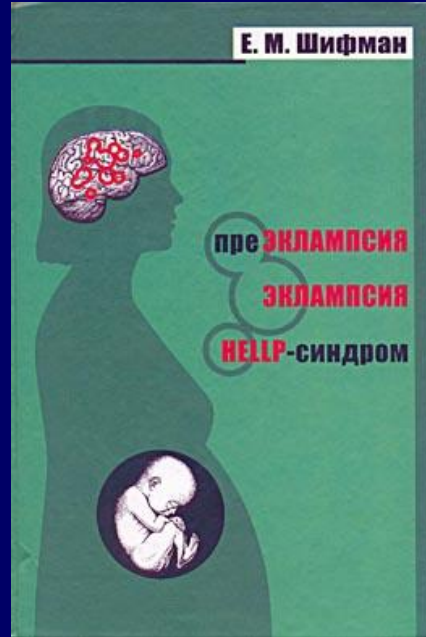
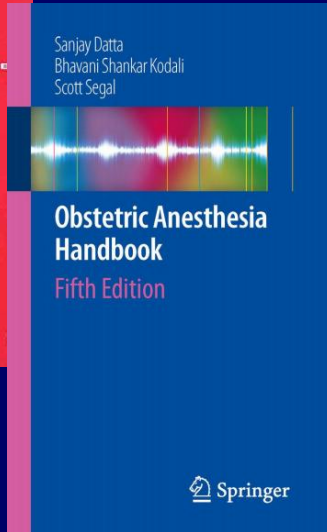
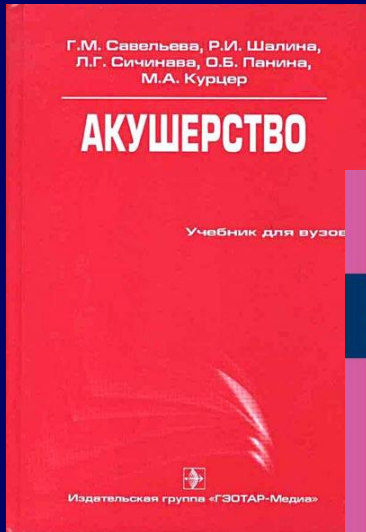
- Определение свободного гемоглобина в сыворотке и моче.
- Увеличение АСТ, АЛТ, ЛДГ.
- Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9$),
увеличение ПДФ.
- Повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции.
- Метаболический ацидоз.
- Протеинурия.
- Увеличение концентрации мочевины, креатинина.

(Weinstein L. «Syndroms of hemolysis Elevated Liver enzymes and low platelet count a severe consequence of hypertension pregnancy», Am J Obstet Gynecol, 1982,142, 159-167)

Преэклампсия/ Эклампсия – синдром полиорганной недостаточности,
а HELLP- синдром- один из самых тяжелых вариантов поражения печени и острой печеночной недостаточности, связанной с беременностью !!!
МКБ – 10 O14.2



Литературные источники



Эпидемиология HELLP- синдрома

При тяжелой преэклампсии и эклампсии HELLP- синдром

встречается от 10 до 20% случаев (С. Hernandez, Clin.

Obstet.Gynecol., 1990,v.33,p.460-466/. J.N. Martin et al. Amer.J.Obstet. Gynecol., 1990,v.162,p.126-137, Tuffenel D.J., Shennan A.H., Waugh J.J., Walker J.J.. The management of severe preeclampsia/ eclampsia. London : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2006 (Guideline ; no. 10 (A)).

Высокая материнская смертность до 25% (Van Dam P.A., Renier M., Obstet/ Gynecol. 1989,v. 73,p. 97-102, Зильбер А.П., Шифман Е.М. Вестник интенсивной терапии, 1992 г., №1, С. 28-31, Kirkpatrick C.A. The HELLP-syndrome. Acta Clin. Belg. 1010; 65(2) :91-7).

Высокая перинатальная смертность 34 на 1000 (Van Dam P.A., Renier M., Ostet/ Gynecol. 1989,v. 73,p. 97-102, Зильбер А.П., Шифман Е.М. Вестник интенсивной терапии, 1992 г., №1, С. 28-31).

HELLP-синдром

Этиология и патогенез HELLP-синдрома до конца не уточнены

1. Простаглицлин - тромбоксановый дисбаланс
2. Аутоиммунная агрессия подтверждается обнаружением:
 - а) тромбоцитарных
 - б) антифосфолипидных
 - в) эндотелиальных и др. аутоантител
3. Реакция трансплантационного иммунитета
4. Манифестация АФС у пациенток с высоким титром кардиолипидных антител

Патогенез HELLP-синдрома



Классификация HELLP- синдрома

Классификация основана на лабораторных показателях, изменения в которых возникают гораздо раньше клинических проявлений (Pritchard G.A., Weisman R., Yapp H.K. et al. NewEngl. J. Med., 1954, v. 250,p.89)

Van Dam P.A. et al. на три группы, в зависимости от выраженности внутрисосудистого гемолиза: с явными, подозреваемыми и скрытыми признаками внутрисосудистого гемолиза.

Martin J.N., Perry K.G., Blake P.G., et al., на три класса, в зависимости от количества тромбоцитов в периферической крови:

Класс 1- тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$;

Класс 2 - тромбоцитов $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$;

Класс 3 - тромбоцитов $100-150 \cdot 10^9/\text{л}$

Клинические проявления HELLP-синдрома

Клинически HELLP- синдром проявляется с 33 по 36 нед.беременности, чаще при сроке 35 нед.

В 30% случаев HELLP- синдром развивается через 24-48 часов после родов- во время максимального ответа после « гормональной бури».

У 15% больных HELLP- синдром в начале заболевания не регистрируется артериальная гипертензия.

Клиническая картина развивается по нарастающей, возможно скачкообразно. Ухудшение в ночное время.

(Sagava N., Kariya M., Kanzaki H et al. Obst. Gynecol., 1985,v.65,p. 761-764.)

Ранние клинические симптомы HELLP-синдрома

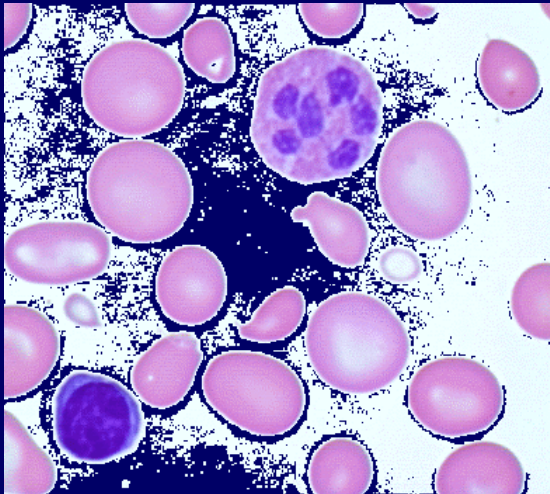
- боли в правом подреберье и в эпигастральной области(чаще непостоянные)
- тошнота, рвота
- недомогание за несколько дней до развития яркой клинической симптоматики
- головные боли (у 30-60%)
- нарушения зрения (20%)
- чрезмерная прибавка массы тела и чрезмерные отеки (50%).

Лабораторные признаки HELLP-синдрома

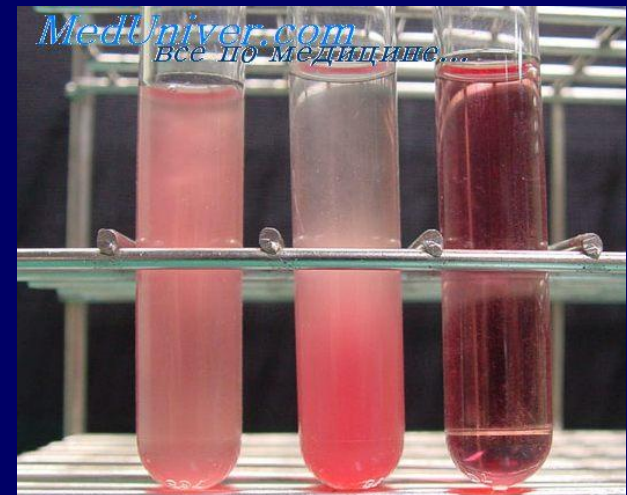
1. Одним из основных лабораторных симптомов HELLP-синдрома служит гемолиз, который проявляется наличием в **мазке крови сморщенных и деформированных эритроцитов, полихромазией**. Разрушение эритроцитов ведет к освобождению фосфолипидов и к внутрисосудистому свертыванию.
2. При подозрении на HELLP-синдром немедленно проводится определение активности АЛТ И АСТ, ЛДГ, концентрация билирубина, гаптоглобина и количества тромбоцитов.
3. Оценка состояния свертывающей системы крови.

Основополагающими критериями диагностики HELLP-синдрома служат лабораторные показатели!!!

Лабораторная диагностика HELLP-синдрома



В мазке крови: эритроциты нормального размера, встречаются макроциты и шизоциты (пойкило- и анизоцитоз).



Макроскопические проявления внутрисосудистого гемолиза

Лабораторные признаки HELLP-синдрома

1. ↑ ЛДГ
2. ↑ АЛТ, АСТ (за счет блокады кровотока во внутриспеченочных сосудах из-за отложения фибрина)
3. Гипербилирубинемия - за счет гемолиза (непрямой фракции), за счет цитолиза (прямой фракции)
4. ↑ глутатион - S - трансферазы α
5. Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности
↓ АИИ, ↑ ПТВ, ↓ ПТИ, ↓ фибриногена, ↓ общего белка
6. ↓ гаптоглобина
7. ↓ Tr (менее $100 \times 10^9/\text{л}$)
8. ↑ длительность кровотечения

Критерии диагностики HELLP-синдрома

- Боль в эпигастрии и в правом подреберье
- Иктеричность склер и кожных покровов
- Гемолиз: гемолизированная кровь, гипербилирубинемия, ЛДГ более 600
- Повышение печеночных ферментов, АСТ более 70 Ед/л.
- Тромбоцитопения: количество тромбоцитов менее 100×10^9 .

Дифференциальная диагностика HELLP-синдрома

- Кокаиновая наркомания.
- Системная красная волчанка.
- Тромбоцитопеническая пурпура.
- Гемолитический уремический синдром.
- Острый жировой гепатоз беременных.
- Вирусные гепатиты А,В,С,Е.
- ЦМВИ и инфекционный мононуклеоз.
- Острый гангренозный холецистит.
- Акушерский сепсис.
- Спонтанный разрыв печени у беременных.

Инструментальные исследования HELLP- синдрома

Для раннего обнаружения субкапсулярной гематомы печени показано УЗИ брюшной полости (множественные гипоэхогенные участки, которые расценивают как признаки перипортальных некрозов и кровоизлияний: геморрагические инфаркты печени, геморрагические некрозы печени.

Для дифференциальной диагностики используют КТ и МРТ.

(Martin J.N. et al. Amer. Ostet.Gynec.2006.,v.195.,p. 914-934)

Клиническая картина HELLP- синдрома

Клиническая картина характеризуется катастрофическим нарастанием симптомов:

- Головная боль, чувство тяжести в голове, слабость, утомление, мышечные боли в области плеч и шеи, нарушения зрения, тошнота, рвота (86%).
- Боли в животе, чаще с локализацией в правом подреберье (86%)
- Диффузные выраженные отеки (67%).
- Кровоизлияния в местах инъекций, кровотечения из носа, десен, рвота кофейной гущей, желтуха и печеночная недостаточность, судороги и кома.

(Martin J.N., Perry K.G., Blake P.G., et al., Amer.J.Obstet.Gynecol.1997., v.177,р.1011-1017. В.Н. Кулаков, В.Н.Серов., М. Литтерра, 2005).

Клиническая картина HELLP- синдрома

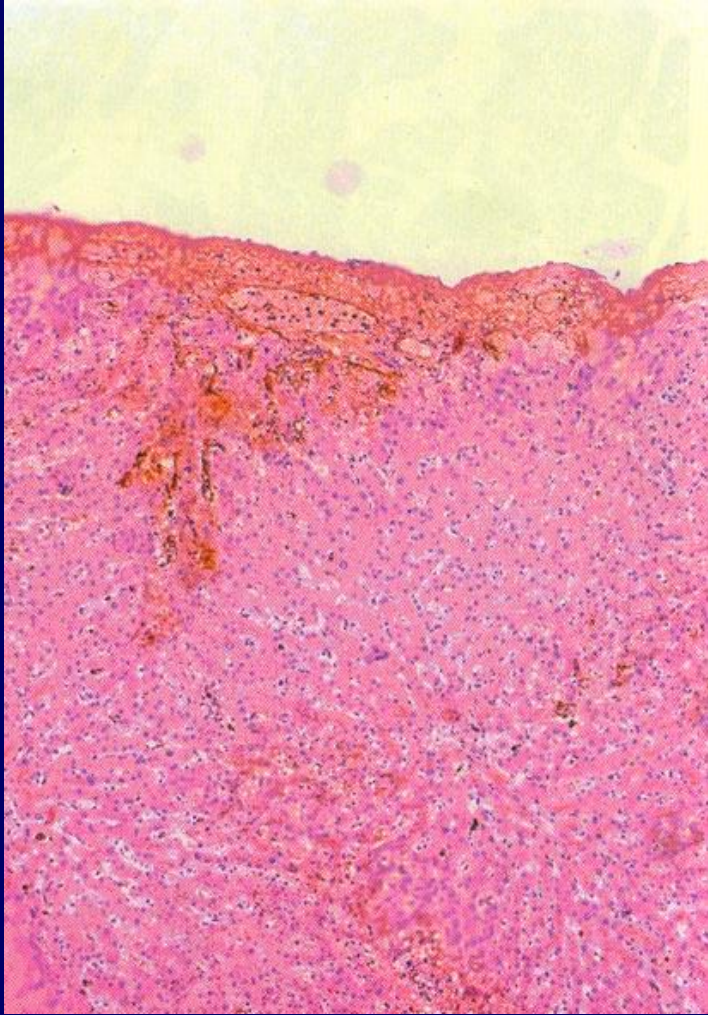
Нередко наблюдается разрыв печени (капсулы) с кровотечением в брюшную полость.

HELLP- синдром может проявиться картиной тотальной отслойки плаценты, сопровождающейся массивным коагулопатическим кровотечением с быстрым формированием печеночно- почечной недостаточности и отеком легких, массивным асцитом.

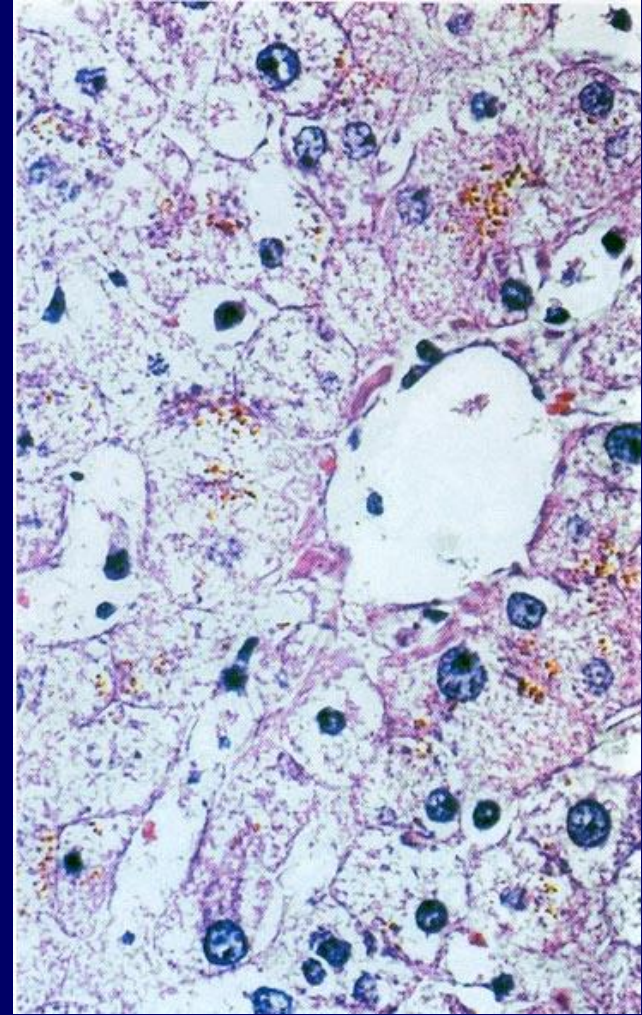
В послеродовом периоде из- за нарушений гемостаза наблюдаются массивные маточные кровотечения.

(Martin J.N., Perry K.G., Blake P.G., et al., Amer.J.Obstet.Gynecol.1997., v.177,р.1011-1017. В.Н. Кулаков, В.Н.Серов., М. Литтерра, 2005).

Характерные изменения в печени при HELLP-синдроме



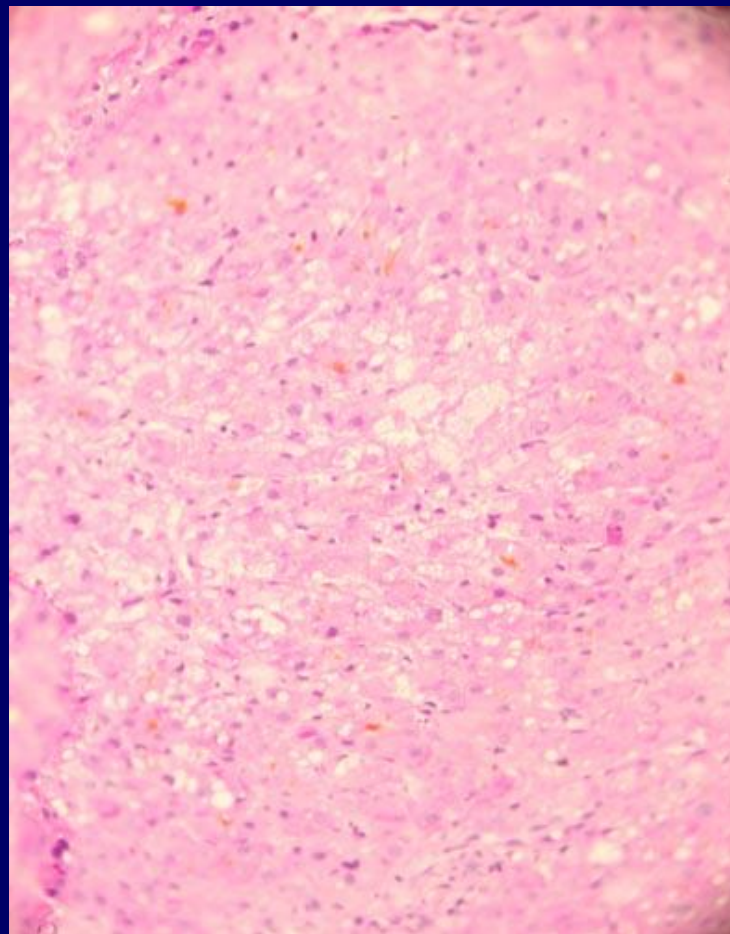
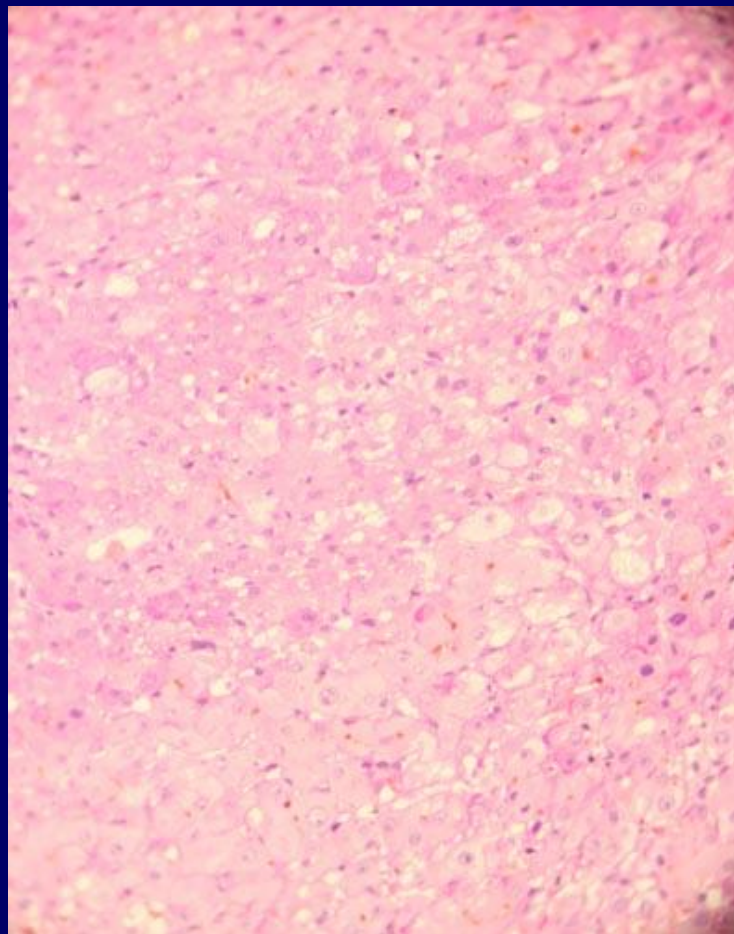
Субкапсулярные кровоизлияния, $\times 100$



Тотальные некрозы гепатоцитов, $\times 400$

(А.П.Милованов, 2008)

Морфология острого жирового гепатоза (пациентка Ф., 08.08.2008г.)



Множественные жировые включения в печени, × 100

Лечебная тактика при HELLP- синдроме

1. Быстрое и бережное родоразрешение.
2. При развившемся HELLP- синдроме кесарево сечение является «золотым» стандартом.
3. Профилактика тяжелой интра- и послеоперационной кровопотери (перевязка восходящих ветвей маточных артерий, антифибринолитики- транексамовая кислота).
4. Стабилизация поврежденных органов и систем, гепатопротекторная и антибактериальная терапия.
5. Контроль уровня гликемии- тяжелая гипогликемия.

(В.Н. Кулаков, В.Н.Серов., Руководство для практикующих врачей. М. Литтерра, 2005).

Тактика при HELLP-синдроме

- Предоперационная подготовка:
 - контроль ПТИ, АПТВ каждые 4 часа
 - аппаратный плазмаферез в режиме плазмообмена с надтрансфузией СЗП.
- Абдоминальное родоразрешение в условиях многокомпонентной анестезии и ИВЛ
(КП возмещается СЗП 20 - 30 мл / кг массы, при развитии коагулопатического кровотечения – антифибринолитики, транексамовая кислота- 15 мг/кг). Терапия коагулопатии потребления (Коагил 90 мкг/кг, Протромплекс 600)
- ИВЛ (IRPV)
- Заместительная и гепатопротекторная терапия
- Рациональная антибиотикотерапия (цефалоспорины IV)

(Isler C.M.Magann E.F. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome int.J Gynaecol. Obstet. 2002May.80(3) 291-7)

Интенсивная терапия HELLP-синдрома у женщин с преэклампсией

- Проводится базисная терапия тяжелой преэклампсии.
- Инфузионная терапия в объеме 20-30 мл / кг массы тела: сбалансированные растворы кристаллоидов (Стерофундин), СЗП- до 20 мл/кг массы, при снижении альбумина менее 20 г/л инфузия 20% Альбумина - 200,0 мл).
- При тромбоцитах менее 20×10^9 /л тромбоконцентрат не менее двух доз.
- При диурезе менее 30 мл/ч проводится форсированный диурез.
- Для купирования метаболического ацидоза – 4% бикарбонат натрия- 200,0.
- Диурез стимулируется салуретиками с поддержанием темпа 200-250 мл/ч.
- Глюкокортикоиды – бетаметазон, дексаметазон- 32-64 мг/сут.
- Антибактериальная терапия (цефалоспорины VI поколения)
- В случае развития анурии сокращение объема инфузионной терапии до 600 мл / сутки, проведение плазмафереза, гемодиафильтрации, гемодиализа.

(Isler C.M.Magann E.F. Dexsameshasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome int.J Gynaecol. Obstet. 2002May.80(3) 291-7)

Мировой стандарт терапии HELLP-синдрома

- **Высокообъемный мембранный плазмаферез (плазмообмен) до 1-2 ОЦП**
- **Пулс-дозы глюкокортикоидов до 4 г/сут.**
- **В/в иммуноглобулины (пентаглобин)**
- * - **Терапия отчаяния - цитостатики**
- * - **При разрыве печени - экстренная трансплантация**

Популяционное исследование (229 госпиталей 57 пациенток с ОЖГБ)

- Частота встречаемости ОЖГБ (AFLP) в Великобритании 5 на 100 000;
- В 90% диагноз выставлен на основании клиники и лабораторного подтверждения;
- 18% беременностей были многоплодными;
- В 20% случаев диагностировался дефицит массы тела;
- 60% беременных наблюдались в ПИТ, 15% в центре гепатологии
- **1 пациентка перенесла трансплантацию печени**
- Материнская смертность составила 1,8% (1 пациентка)
- Перинатальная смертность 104: 1000 новорожденных

Показания к неотложному плазмаферезу

- Острый внутрисосудистый гемолиз
- Гиперферментемия, гипербилирубинемия
- ДВС-синдром
- ОПН
- Печеночная недостаточность, HELLP-синдром, ОЖГБ.

Показания к ГФ/ ГД/ГДФ

- СПОН
- ОПН
- RDS- синдром

Абсолютные показания
к гемодиализу:

- ОПН с гиперкалиемией (K^+
– более 6 ммоль/л)



Анестезиологическое обеспечение в условиях оперативного родоразрешения

1. Мониторинг, стандарт “безопасности пациента” в условиях операционной
2. Ингибиторы протонной помпы / лосек / нексиум- 40 мг в/в капельно)
3. Профилактика кровотечения – антифибринолитики (транексамовая кислота 10 мг/кг)

4. Анестезиологическое пособие:

Многокомпонентная анестезия с ИВЛ

(индукция пропофол + фентанил,

базис-наркоз : Sevo 1,5 об% + НЛА)

при HELLP-синдроме, ОЖГБ).

5. Пролонгированная ИВЛ не менее 4-6 часов в послеоперационном периоде (пропофол 50-100 мг/час, мидазолам)



Анестезиологическое обеспечение в условиях оперативного родоразрешения

6. Периоперационная АБ профилактика III-IV поколения (защищенные пенициллины, амоксиклав 1,2 г x 3 раза/сутки, цефипим 2-4 г/сутки).
7. Антигипертензивные препараты (сульфат Mg 1-2 г инфузوماتом 1-2 г/час).
8. Салуретики по показаниям (лазикс с подбором дозы) при ↓ ПД 50,0 мл/час, ↑ ЦВД 50 мм H₂O.
9. Эфферентные методы терапии - плазмаферез, ЗППТ по показаниям
10. Глюкокортикоиды 1 г/ сутки (бетаметазон 12 мг через 12 часов, дексаметазон 6- 10 мг в/в через 12 часов в течение первых суток).
11. Низкомолекулярные гепарины через 6-8 часов после хирургического гемостаза в профилактической дозе (эноксапарин (клексан) 1 мг/кг/сутки, фраксипарин).
12. Нутритивная поддержка (изоколлорическая смесь 500 ккал/сут).

Осложнения HELLP-синдрома

- Отслойка плаценты -15-25%
- ДВС-синдром - 38%
- Внутрибрюшное кровотечение - 20-25%
- Олигурия: ОПН - 8%
- ОРДС- 1%,Отек легких - 6%, плевральный выпот-6%
- Разрыв гематомы печени - 1,8%
- Субкапсулярная печеночная гематома - 2%
- Внутричерепное кровотечение - 5%
- Отслойка сетчатки- 0,9%
- Летальный исход - 24,2%.

(G.Mitterschiffthaller, et al., 1999, P.276-281)

Осложнения у новорожденных при HELLP-синдроме

- Тромбоцитопения - 36%, что приводит к развитию кровоизлияний и поражения нервной системы.
- Асфиксия – 5,6%.
- Респираторный дистресс- синдром – 25 -50%.
- Синдром задержки развития плода (ЗВУР) - 38%.
- Лейкопения – 21%.
- Нейтропения - 33%.
- Внутричерепные кровоизлияния - 12,5%
- Некроз кишечника - 6,2%.

Клинический пример: Пациентка Б., 36 лет, поступила в НГПЦ 28.01. 2014г., с диагнозом: бер. 28-29 нед. Рубец на матке после консервативной миомэктомии. Тяжелая преэклампсия. Кесарево сечение. Оперативные преждевременные роды. Массивная кровопотеря. (1500,0 мл, 25,8 мл/кг).

При поступлении : головная боль в височной области, АД- 140/90- 160/100 мм.рт.ст., САД- 120. Протеинурия до 5,0г/сут., анасарка.

По лабораторным тестам: АЛТ- 89 мкмоль/л, АСТ- 57 мкмоль/л, Тр- 133 x10⁹. гипопроотеинемия- 46 г/л. Родоразрешена путем операции кесарева сечения. Во время операции наблюдалась тенденция к олигурии.

В послеоперационном периоде через 12 часов : отмечено прогрессирование снижения диуреза, гипокоагуляция: Ф- 1,7 г/л, Тр- 82x10⁹; макроскопически гемолиз, в мазке крови сморщенные эритроциты, ЛДГ- 711 u/l, о. билирубин- 52,8 мкмоль/л, АЛТ_ 110 мкмоль/л, АСТ- 154-172 мкмоль/л, Креатинин- 228, 2 мкмоль/л.

Жалобы на нарушение зрения, размытость предметов, « туман» перед глазами. Осмотрена окулистом: в нижненосовом квадранте отслойка сетчатки серовато-белого цвета имеет вид ограниченного пузыря со складками и темными ретинальными сосудами.

Дополнительно к диагнозу: HELLP-синдром. ОПН в стадии олигурии. Отслойка сетчатки обоих глаз.

В течение последующих пяти суток уменьшились проявления гемолиза, уровень билирубина, степень протеинурии и артериальной гипертензии.

Через три недели после поступления пациентка в удовлетворительном состоянии выписалась домой.

Прогноз при HELLP- синдроме

- В большинстве случаев через неделю после родоразрешения проявления заболевания проходят. При благоприятном течении в послеродовом периоде наблюдают быструю регрессию всех симптомов. Через 3-7 суток после родоразрешения нормализуются лабораторные показатели крови, за исключением случаев выраженной тромбоцитопении. При соответствующей корригирующей терапии содержание тромбоцитов возвращается к норме на 11 сутки, активность ЛДГ – через 8-10 суток.
- Риск развития рецидивов при последующей беременности HELLP- синдрома не велик, Составляет 4%.

НО ! Женщин, перенесших HELLP- синдром следует отнести в группу повышенного риска по развитию данной патологии!

Заключение:

«Несмотря на крайнюю тяжесть течения HELLP-синдрома, его присоединение не должно служить оправданием летального исхода при тяжелом гестозе, а скорее свидетельствует о несвоевременной диагностике, неадекватной или несвоевременной интенсивной терапии!»

(Шифман Е.М. 2002г.)



Благодарю за внимание!

drobinskaya@rambler.ru