

HELLP-синдром как междисциплинарная проблема

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии
лечебного и стоматологического факультетов
ГБОУ ЧГМА, к.м.н., доцент,
Мочалова М.Н.

Иркутск, 2016

ФАКТЫ!



- В настоящее время частота HELLP-синдрома составляет 4-12 % от всех случаев преэклампсии у беременных.*



- HELLP-синдром чаще проявляется в третьем триместре беременности (7-10%)



- Течение HELLP-синдрома может стремительно ухудшаться в первые-вторые сутки после родов- 90% (чаще оперативных — частота кесарева сечения достигает 93%).**



- Является крайне тяжелой формой преэклампсии и характеризуется более высоким риском материнской смертности (40-60%).*

* Айламазян Э. К., Кулаков В.Н., Радзинский В. Е. *Акушерство. Национальное руководство*. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. С. 311.

** Magann E. F., Chauhan S. P., Morrison J. C. Martin J. N. *Absence of seasonal variation on the frequency of HELLP syndrome // South. Med. J.* 1998. Vol. 91 (8). P. 731–732.

Эволюция взглядов на патогенез HELLP-синдрома

Аутоиммунные нарушения

Тяжелая эндотелиальная
дисфункция

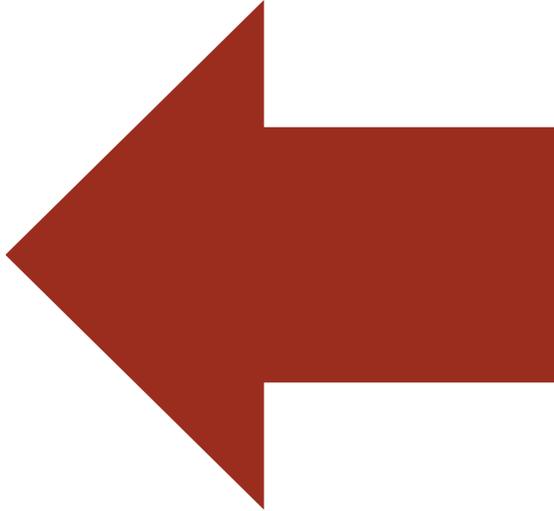
Распространенный
гепатоцеллюлярный некроз,
вызывающий ферментативную
аутоагрессию.

** Милованов А.П., Буштырева И.О. Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе / М., 2014. – С. 129.*

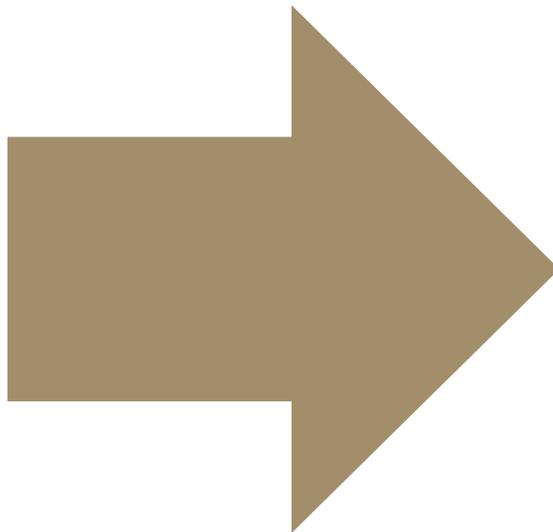
Генетическая предрасположенность

- Достаточно высокий риск рецидива HELLP-синдрома и развития осложнений в последующих беременностях свидетельствуют о возможном наличии у таких женщин определенной наследственной предрасположенности.
- У женщин, перенесших HELLP-синдром, выявляется повышенная частота резистентности к активированному протеину С и мутация фактора V Leiden.
- Сочетание HELLP-синдрома и тромбофилий ассоциируется с более высоким риском развития задержки роста плода.

** Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; N2: с.61-68.*



Может быть первым проявлением наследственно обусловленной патологии гемостаза!



Генетический анализ на тромбофилии позволяет выявить группу риска женщин по развитию осложнений при беременности!

Материнские осложнения при HELLP-синдроме

	Sibai (1993)	Tanner (1996)	Audinert (1996)	Wallenbourg (1996)
	n=442	n=43	n=67	n=192
Острый ДВС-синдром	21	39	15	3
Острая печеночная недостаточность	8	32	3	1
Отек легких	6	7	8	0
Субкапсулярная гематома печени	1	2	1,5	1
Кровотечение после кесарева сечения	-	12	21	5
Смертность	1	0	1,5	0

Несмотря на крайнюю тяжесть течения HELLP-синдрома, его присоединение не должно служить оправданием смертельного исхода при тяжелой преэклампсии, а скорее свидетельствует о несвоевременной диагностике и поздней или неадекватной интенсивной терапии.

Шифман Е.М., 1993

Диагноз HELLP правомочен



Hemolysis

- Свободный гемоглобин в сыворотке и моче

Elevated
Liverenzymes

- Повышение АЛТ, АСТ, ЛДГ

Low Platelets

- Тромбоцитопения

Парциальные формы HELLP-синдрома

ELLP

- Отсутствие гемолитической анемии

HEL

- Отсутствие или невыраженная тромбоцитопения

Частота симптомов HELLP-синдрома

- Боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота (86-90%).
- Тошнота или рвота (45-84%).
- Головная боль (50%).

- Артериальная гипертензия (80%).
- ДАД выше 110 мм рт.ст. (67%).

- Массивная протеинурия > 2+ (85-96%).
- Отеки (55-67%).

Критерии диагностики HELLP-синдрома



Федеральные клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства при беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», 2016

Диагностические критерии HELLP-синдрома по степени тяжести

Степень тяжести (класс)	Классификация (Tennessee исследование)	Классификация (Mississippi trial)
1	Тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ /л АЛТ ≥ 70 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л	Тромбоциты $\leq 50 \times 10^9$ /л АЛТ ≥ 70 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л
2		Тромбоциты $50-100 \times 10^9$ /л АСТ или АЛТ ≥ 70 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л
3 (транзиторный или «парциальный»)		Тромбоциты $100-150 \times 10^9$ /л АСТ или АЛТ ≥ 40 МЕ/л ЛДГ ≥ 600 МЕ/л

Принципиальная тактика ведения

- немедленная госпитализация на III уровень;
- консультация хирурга (для исключения острой хирургической патологии);

- оценка состояния плода;
- контроль основных витальных функций беременной;

- базовая терапия преэклампсии;
- при развитии олиго-анурии – консультация нефролога (для решения вопроса о проведении заместительной почечной терапии (гемофильтрация, гемодиализ));

- **активная тактика – родоразрешение и интенсивная терапия!**

Федеральные клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства при беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», 2016

Кортикостероиды???

- **Не предотвращают** развитие и прогрессирование HELLP-синдрома, но могут повлиять на степень подготовки легких плода.
- **Не рекомендуется использование ГКС для лечения гемолиза, ферментопатии, тромбоцитопении, так как пока не доказано, что это снижает материнскую заболеваемость (уровень доказательности рекомендаций II-3L).**

Katz L, Amorim M., Souza JP et al. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. Reprod. Health, 2013

Дефицит плазменных факторов при печеночной недостаточности

МНО более 1,5

Удлинение АЧТВ в 1,5
раза и более

Фибриноген менее 1г/л

Гипокоагуляция в ТЭГ

Восполнение СЗП 15-
30 мл/кг, концентрат
протромбинового
комплекса

При развитии
коагулопатического
кровотечения -
применение фактора
VIIa

Методы родоразрешения при HELLP-синдроме

	Кесарево сечение	Влагалищные роды
Условия	При малом гестационном сроке и незрелой шейке матки	1) При готовности родовых путей. 2) Индукция родов окситоцином или простагландинами.
Особенности	1) Трансфузия тромбомассы в случае: <ul style="list-style-type: none">- кровотечения,- нарушения функции тромбоцитов,- резкого снижения количества тромбоцитов,- коагулопатии. 2) Дренирование брюшной полости	1) Трансфузия тромбомассы в тех же случаях. 2) Возможно введение наркотических анальгетиков 3) Проведение перидуральной анальгезии (см. количество тромбоцитов) 4) Воздержание от пудендальной анальгезии (риск кровотечения)

Случай материнской смертности

Пациентка Ц., 34 лет

Беременность – 7-ая,
предстояли 4 роды



1. 2005г. – роды в срок, мальчик, 2800, без осложнений;
2. 2006г. – мини-аборт, без осложнений;
3. 2008г. – самопроизвольный выкидыш на сроке 8-9 нед.;
4. 2010г. – роды в срок, мальчик, 2880, без осложнений;
5. 2012г. – самопроизвольный выкидыш 10-11 нед., без осложнений;
6. 2013г. – роды в срок, мальчик, 3010г., без осложнений.
7. 2015г. – 7-ая беременность.

Особенности результатов лабораторного исследования при постановке на учет

ОАК:

- $Hb=165$ г/л,
- $Ht=56,2\%$,
- $L=13,2 \cdot 10^9$ /л (при контроле – сохранялся лейкоцитоз - $13,2 \cdot 10^9$ /л).

Коагулограмма:

- Гиперфибриногенемия

19.09.14г. - 11 г/л

14.11.14г. - 10,7 г/л



На сроке 24-25 недель

- Патологическая прибавка массы тела (за предыдущий месяц – 4,5 кг)!
- Повышение АД до 140/80 мм рт.ст.!

В 25-26 недель (18.12.2014г.)

- АД=140/90 и 150/100 мм рт.ст!

26-27 нед. (24.12.14г.)

Рекомендовано терапевтом:

- Допегит 25мг?, 1 таб. внутрь,
- Р-р папаверина 2%-2,0 в/м.

С 24.12. – 31.12.2014г. беременная находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении ЦРБ с

*Дс: Гипертоническая болезнь II ст., риск 2.
Анемия беременной легкой степени.*

09.01.15г. (27-28 нед.)

- АД = 170/90 и 160/80 мм рт.ст. (при этом ВДМ=24 см!).
- **Диагноз прежний: Гипертоническая болезнь II ст., риск 2. Беременность 27-28 недель.**
- От предложенной госпитализации в ЦРБ пациентка категорически отказалась.
- Дополнительное клинико-лабораторное обследование (ОАК, биохимический анализ крови, коагулограмма, ОАМ) не проведено.
- Последующие осмотры (14.01;16.01) проведены на дому.

Вызов на дом 18.01.15г. (01-00)

- Жалобы на боли в области эпигастрия, связанные с приемом пищи.
- АД=150/90 мм рт.ст.
- **Выставлен Ds: Беременность 28-29 нед. Хр. гастрит?**

Введено на дому:

- р-р папаверина 2%-2,0 в/м;

Доставлена в УБ, введено:

- р-р папаверина 2%-2,0 в/м,
- р-р анальгина 50% - 2,0 в/м.



После улучшения самочувствия пациентка самостоятельно покинула стационар!

18.01.15г. (10-30)

- Жалоб нет.
- АД 180/90 мм рт.ст. (D=S).
- ВДМ =21 см.
- Введено:

р-р магния сульфата

0,25%-10мл на р-ре новокаина 0,5% - 10мл в/м.



19.01.2015г. (15-20)

Беременная поступила в ЦРБ с жалобами:

- Боли внизу живота,
- Кровянистые мажущие выделения из половых путей с 12-00.

При осмотре:

- АД=173/113 и 178/118 мм рт.ст.,
- Кожные покровы бледно-желтушные.
- **Выставлен Ds:** Беременность 27-28 нед. ОАА. Начавшиеся преждевременные роды. ХФПН, субкомпенсированная форма. **Гипертоническая болезнь III ст. риск 3. Гипертонический криз от 19.01.15г.** Миопия средней степени обоих глаз.

Рекомендовано:

Каптоприл - 25 мг, под язык,

Допегит - 250 мг, по 1 таб. 2 раза в сутки, внутрь.

19.01.15г. (20-30)

- Впервые выставлен Ds: **Тяжелая преэклампсия?**
Гепатоз? Беременность 27-28 нед. ХФПН,
субкомпенсированная форма. ЗРП II-III
степени.

20.01.15г. (9-50)

Консилиум, перевод в ПИТ

Консультация сан. авиации

Рекомендовано:

- от экстренной операции отказаться до прибытия сан. авиации,
- Начать трансфузионную терапию (СЗП) в объеме 3-х гемаконов = 780 мл,
- Продолжить проведение магнезиальной терапии,
- Профилактика РДС,
- Профилактика ДВС (добавить ингибиторы протеаз).

Лабораторное обследование

- **Тромбоцитопения** (до $43 \cdot 10^9/\text{л}$);
- **Протеинурия** (0,136г/л);
- **Гипербилирубинемия** (общий билирубин=39,9 мкмоль/л, непрямой билирубин=20,4 мкмоль/л),
- **Повышение уровня трансаминаз** (АЛТ=296,3 ед/л, АСТ=388,4 ед/л, ЩФ=187,9),
- **Увеличение шлаков крови** (мочевина=16,6 мколь/л, креатинин=172,5 мкмоль).
- **Гиперфибриногенемии** (фибриноген=14,6), признаки ДВС-синдрома (снижение ТВ, АЧТВ, ПТИ).

В 16:50 20.01.15г. доставлена бортом сан. авиации ЗТЦМК в многопрофильную больницу

- При поступлении Ds: Преэклампсия тяжелой степени на сроке 28 нед. **HELLP-синдром**. Полиорганная недостаточность. ХФПН, субкомпенсированная форма. ХВУГП. ЗРП 2 ст. ДВС-синдром.
- Консилиум, предоперационная подготовка – 2 часа.

20.01.15г. с 19:14 – 20:40

**Лапаротомия. Кесарево сечение.
Экстирпация матки. Дренирование
брюшной полости.**

Во время операции:

- повышенная кровоточивость тканей, петехиальные высыпания на брюшине!
- Произведен корпоральный разрез на матке.
- В целом плодном пузыре извлечен плод женского пола, соответствующий 25-26 нед., массой 945 г, ростом 36 см, в состоянии тяжелой асфиксии (с оценкой по Апгар – 1 балл).
- Отмечалась гипотония матки, повышенная кровоточивость!
- При этом характер кровотечения преобладал коагулопатический.

с 19:14 – 20:40

- Учитывая выставленный диагноз, повышенную кровоточивость объем оперативного вмешательства расширен до экстирпации матки.
- **Вопрос о интраоперационной перевязке внутренних подвздошных артерий не поднят** (при имеющихся на тот момент абсолютных показаниях).
- ОКП=900 мл. Диурез за время операции – 80 мл.

Послеоперационный период (с 23:00)

- Тенденция к гипотензии (АД=90/60 мм рт. ст., пульс = 100 уд/мин, ШИ=1,1).
- В 02:30 - состояние расценено как крайней степени тяжести.
- АД не определяется, пульс = 100 уд/мин, сатурация не определяется.
- В ОАК – НЬ=34г/л.
- Выставлен Ds: ДВС-синдром. Внутрибрюшное кровотечение.

С 03:20-05:00 – Релапаротомия

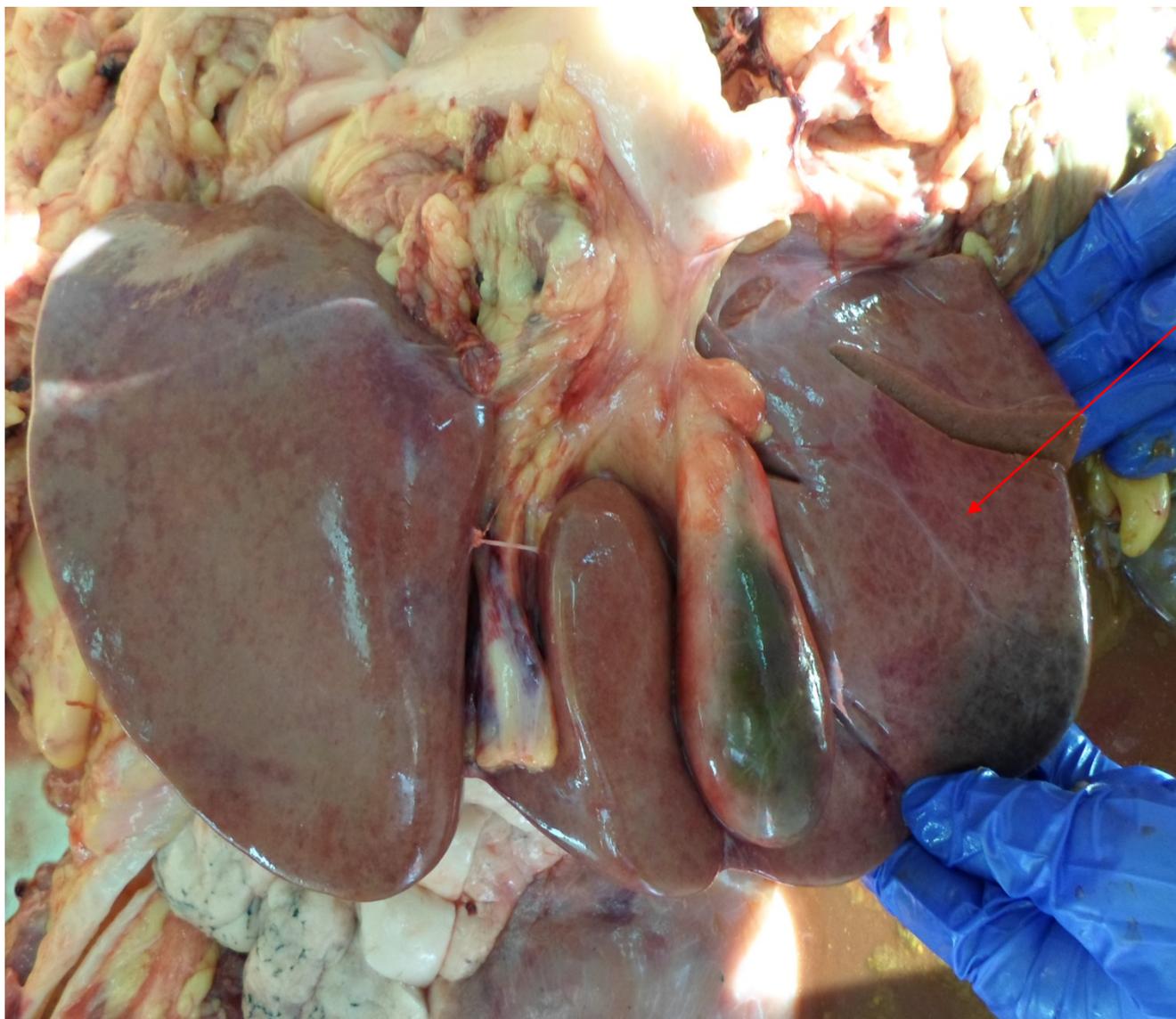
- Ревизия органов брюшной полости.
- В брюшной полости обнаружено около 1л жидкой крови без сгустков, множественные кровоизлияния на брюшине, петлях кишечника, брыжейки.
- Произведена перевязка внутренних подвздошных артерий.
- ОКП=1л.
- Анурия.

Финал

- В раннем послеоперационном периоде несмотря на кратковременную регистрацию АД 68/36 мм рт.ст., $SpO_2=100\%$, на фоне введения вазопрессоров в 06-05 констатирована клиническая смерть.
- Реанимационные мероприятия к течению 30 минут – без эффекта.
- В 06-36 зарегистрирована биологическая смерть.



Печень массой 1960гр (при норме 1600гр).
Поверхность гладкая, капсула напряжена с множественными сливающимися мелко-и крупноочаговыми кровоизлияниями.

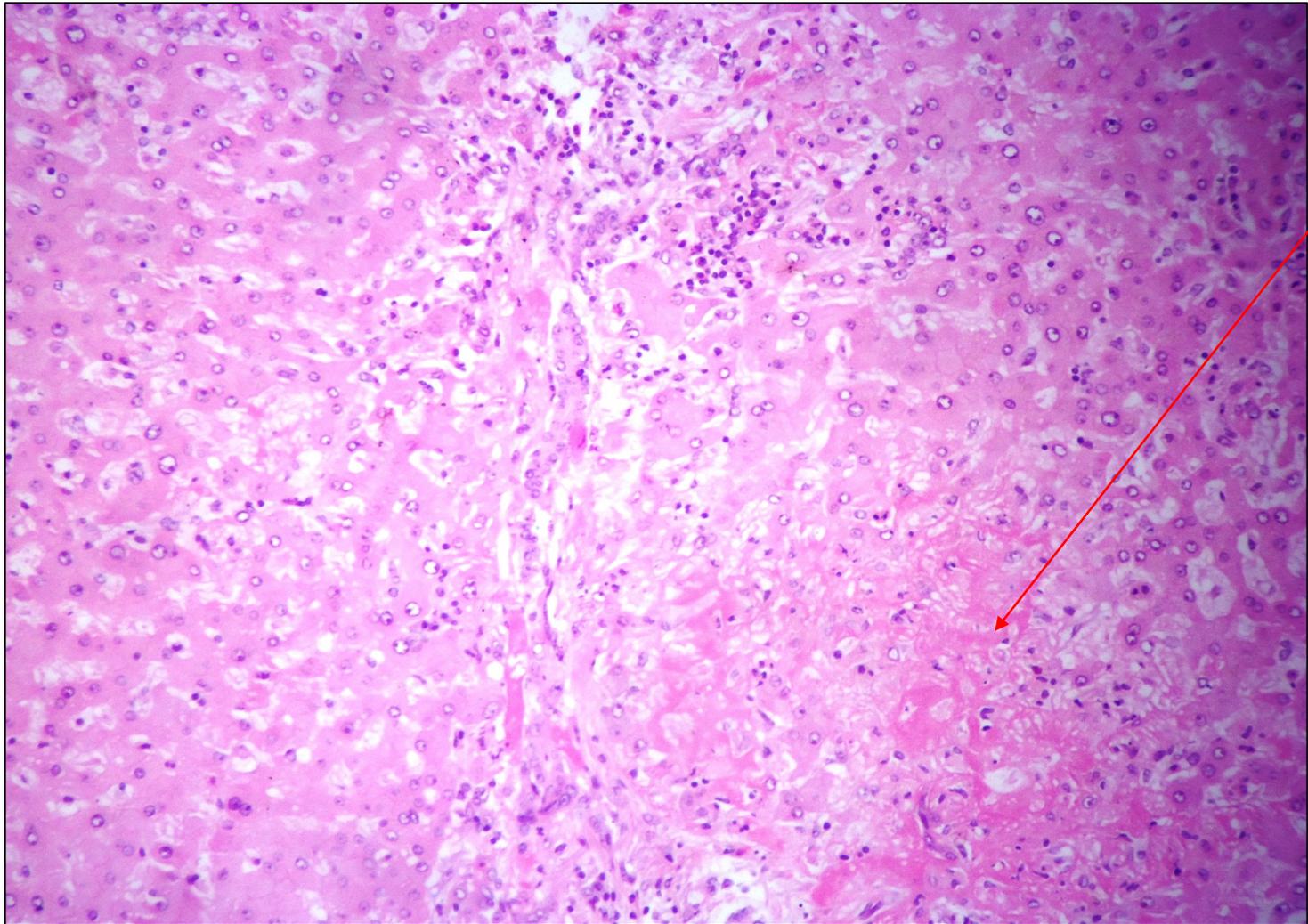


Множественные
сливающиеся
кровоизлияния в
капсулу печени

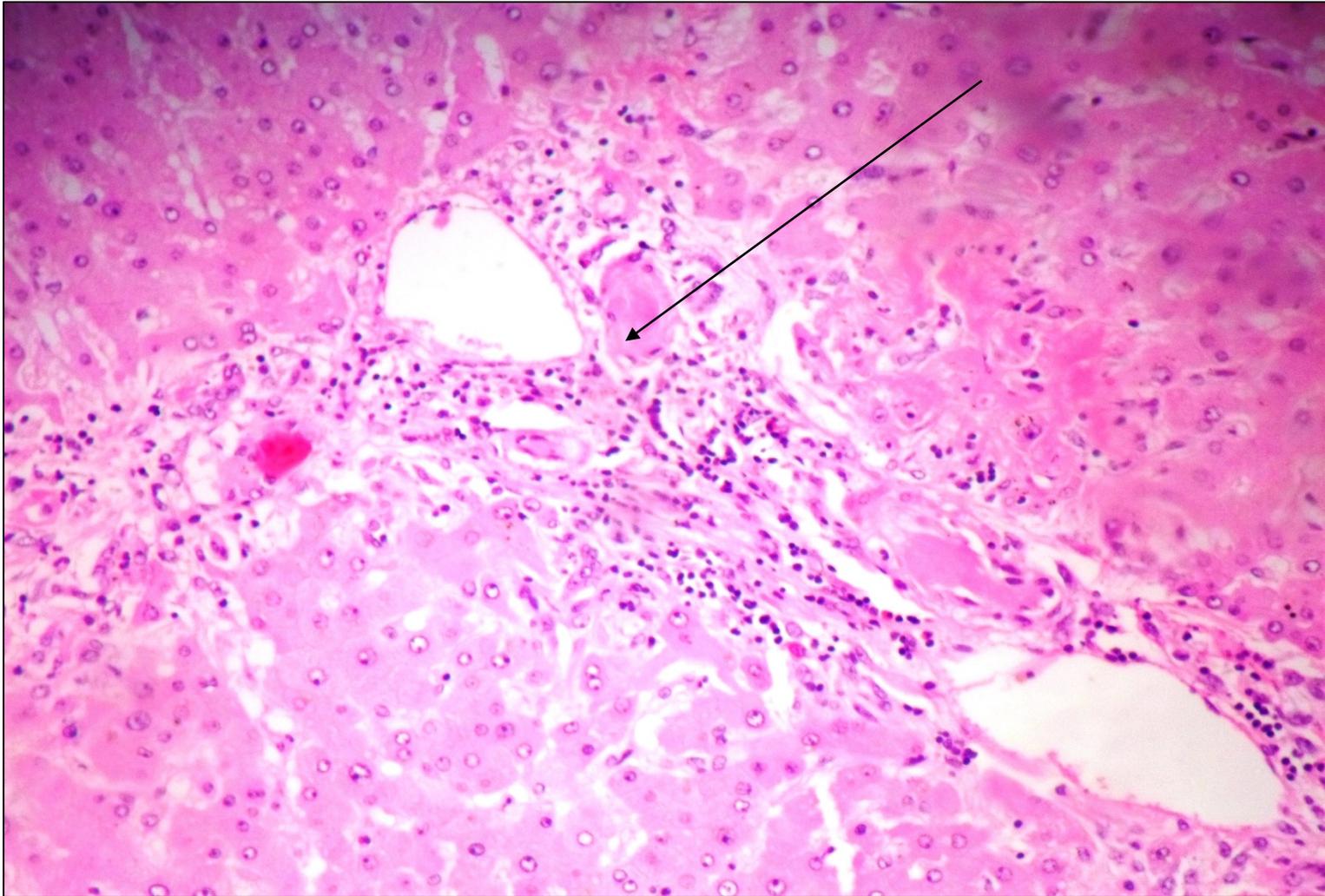


Паренхима печени
на разрезе
малокровная
светло-
коричневого цвета,
глинистая

Перипортальные очаги некроза с незначительной лейкоцитарной инфильтрацией



**Дискомплексація печеночних балочек.
Тяжеля белковая дистрофия гепатоцитов.
Отек и расширение портальных трактов,
фибриновые тромбы в просветах сосудов**



Патологоанатомический диагноз

- Код по МКБ-Х* О 14.9
- **Основное заболевание:** ELLP синдром: множественные мультилобулярные некрозы печени (повышение уровня трансаминаз АЛТ 296ед АСТ 388ед от 19.01.2015); тромбоцитопения (43×10^9 от 19.01.2015; 7×10^9 от 20.01.2015).
- **Операции:** 20.01.2015 (19.14-20.40) операция кесарево сечение, экстирпация матки, дренирование брюшной полости
21.01.2015 (03.20-05.00) релапаротомия, ревизия, санация брюшной полости, перевязка внутренних подвздошных артерий; дренирование брюшной полости.
20.01.2015 Катетеризация подключичной вены справа.
ИВЛ с 20.35 20.01.2015
- **Фоновое заболевание:** преэклампсия тяжелой степени на сроке беременности 28-29недель.
- **Осложнения:** ДВСК - синдром с секвестрацией крови в сосудах микроциркуляторного русла внутренних органов.
Острая постгеморрагическая анемия (клинически Hb крови от 21.01.2015-37г/л).

Предотвратима ли была смерть
женщины?



*Нет большей мудрости в нашей жизни,
чем своевременность!*

Спасибо за внимание!

Симптомы HELLP-синдрома

Симптомы	Проявления
Специфические симптомы	гемолиз увеличение печеночных ферментов тромбоцитопения
Неспецифические симптомы	головная боль утомление недомогание тошнота, рвота боли в животе, в правом подреберье
Характерные симптомы	желтуха рвота с кровью кровоизлияния в местах инъекций нарастающая печеночная недостаточность судороги

Необходимый объем обследования при подозрении на HELLP-синдром

Гематологические	Гематокрит, тромбоциты, ПВ, АЧТВ, фибриноген, ПДФ, мазок красной крови, кровь и моча на свободный гемоглобин
Сердечно-сосудистая система	ЭКГ, эхокардиография
Функция печени	АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, билирубин (непрямой), глюкоза крови, УЗИ органов брюшной полости, КТ (при болях в эпигастральной области и правом подреберье)
Функция поджелудочной железы	Амилаза плазмы
Функция почек	Диурез, мочевины, креатинин, мочевины
Фетоплацентарный комплекс	Мониторинг состояния плода, ультразвуковое исследование

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

2. 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):117-23.

Родоразрешение при HELLP-синдроме

Срок беременности	Родоразрешение при тяжелом HELLP синдроме
≤ 34 нед. беременности	Профилактика РДС и родоразрешение в течение 48 часов с обеспечением интенсивной терапии.
≥ 34 нед. беременности	Экстренное родоразрешение