

«Интенсивная терапия HELLP-синдрома»

Куликов Александр Вениаминович

Уральская государственная медицинская академия

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП



Куликов А.В.

2010



HELLP-синдром - термин впервые предложен в 1982 году L. Weinstein

Данный акроним включает:

- **Hemolysis** - свободный гемоглобин в сыворотке и моче.
- **Elevated Liver enzymes** - повышение уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина.
- **Low Platelets** – Тромбоцитопения
- **ELLP** и **LP** – парциальные формы

Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-67.
Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden Gynecol Obstet Fertil. 2006 Feb;34(2):94-100.

HELLP-синдром

- Частота в общей популяции 0,5-0,9% при тяжелой преэклампсии и эклампсии – 10-20%
- Во время беременности :
 - до 27 недели – 10%
 - в сроке 27-37 – 70%
 - после 37 недели – 20%
- В 30% развивается в течение 48 ч после родов.
- В 10-20% нет артериальной гипертензии и протеинурии
- Избыточная прибавка массы тела и отеки - 50%
- Перинатальная смертность до 34%
- Летальность до 25%

Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J

Obstet Gynecol 1982;142:159-67.

Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden Gynecol Obstet Fertil. 2006 Feb;34(2):94-100.

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

Куликов А.В.

Нарушения липидного обмена
LPL, ApoE, LCHAD

Оксидативный стресс
EPHX, GSTP1, CYP1A1, SOD

**Эндотелиальная
дисфункция**

**HELLP-синдром имеет общие
генетические проблемы и звенья
патогенеза с преэклампсией, ДВС-
синдромом и жировым гепатозом**

Плацентарные нарушения
STOX1, SERPINA3, ACVR2, IGF-I,
IGF-II

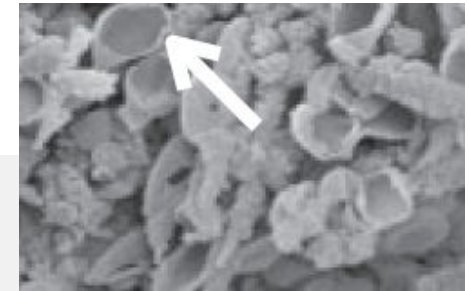
**Нарушения ремоделирования
сосудов и ангиогенеза**
AGT, ACE, AT1R, Renin, PRCP, eNOS,
ET-1, ER, Flt-1, ENG, VEGF, PIGF

HELLP-синдром - симптомы

Клинические:

- Симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия, протеинурия)
- Боли в животе
- Тошнота, рвота
- Желтуха
- Олигурия
- Нарушения сознания

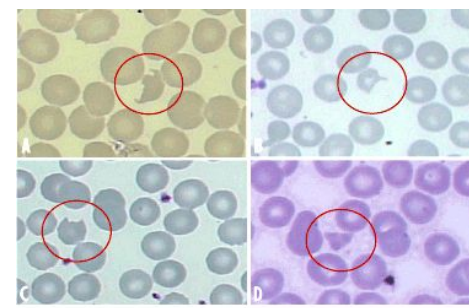
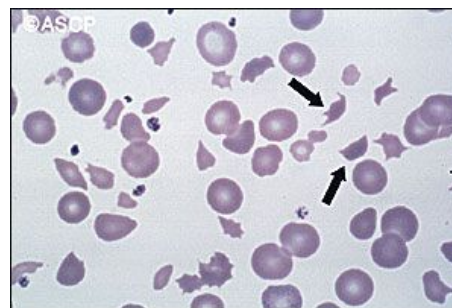
HELLP-синдром - симптомы



Лабораторные:

- **Гемолиз:**

- **Свободный гемоглобин** в сыворотке и моче (макроскопически виден только у 10%),
- увеличение уровня **непрямого билирубина, ЛДГ**
- обнаружение **обломков эритроцитов (шизоциты)** в мазке крови
- низкое содержание **гаптоглобина** (менее 1,0 г/л).
- **Метаболический ацидоз.**
- **Анемия.**



HELLP-синдром - симптомы

Лабораторные:

- **Поражение печени:**
 - Повышение уровня АСТ, АЛТ, билирубина, глутатион S-трансферазы (GST-a1 или α -GST)
- **Тромбоцитопения**
- **Коагулопатия:**
 - Увеличение ПДФФ, МНО и АПТВ
 - Снижение концентрации фибриногена
- **Поражение почек:**
 - Протеинурия
 - Увеличение концентрации мочевины и креатинина.

Классификация HELLP-синдрома

Класс HELLP	Классификация Mississippi	Классификация Tennessee
I	Тромбоциты < 50000 ⁹ /л АСТ, АЛТ > 70 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л	Тромбоциты < 100000 ⁹ /л АСТ > 70 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л
II	Тромбоциты 50000-100000 ⁹ /л АСТ, АЛТ > 70 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л	
III	Тромбоциты 100000-150000 ⁹ /л АСТ, АЛТ > 40 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л	

Дифференциальный диагноз HELLP синдрома.

- Гестационная тромбоцитопения
- Острая жировая дистрофия печени (AFLP)
- Вирусный гепатит
- Холангит
- Холецистит
- Инфекция мочевых путей
- Гастрит
- Язва желудка
- Острый панкреатит
- Иммунная тромбоцитопения (ITP)
- Дефицит фолиевой кислоты
- Системная красная волчанка (SLE)
- Антифосфолипидный синдром (APS)
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (TTP)
- Гемолитико-уремический синдром (HUS)
- Синдром Бадда-Киари

Дифференциальная диагностика связанных с беременностью микроангиопатий

Клинические проявления	Преэклампсия	HELLP	ГУС	ТТП	СКВ	АФС	ОЖАП
Микроангиопат. гемолитическая анемия	+	++	++	+++	От \pm до +++	- \pm	+
Тромбоцитопения	+	+++	++	+++	+	+	\pm
Коагулопатия	\pm	+	\pm	\pm	\pm	\pm	+++
Артериальная гипертензия	+++	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
Почечная недостаточность	+	+	+++	+	++	\pm	\pm
Церебральная недостаточность	+	\pm	\pm	+++	\pm	+	+
Время развития	III трим.	III трим.	После родов	II трим.	любое	любое	III трим.

ГУС -гемолитико-уремический синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
 СКВ –системная красная волчанка; АФС –антифосфолипидный синдром; ОЖАП – острая жировая дистрофия печени.

Исследования «PIERS» (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk)

- Достоверная прогностическая значимость в отношении неблагоприятного исхода
- Для матери
 - Боль в груди
 - Одышка
 - Отек легких
 - Тромбоцитопения
 - Повышение уровня печеночных ферментов
 - HELLP-синдром
 - Уровень креатинина более 110 мкмоль/л
- Перинатальный результат:
 - АД диастол. более 110 мм рт.ст.
 - Отслойка плаценты

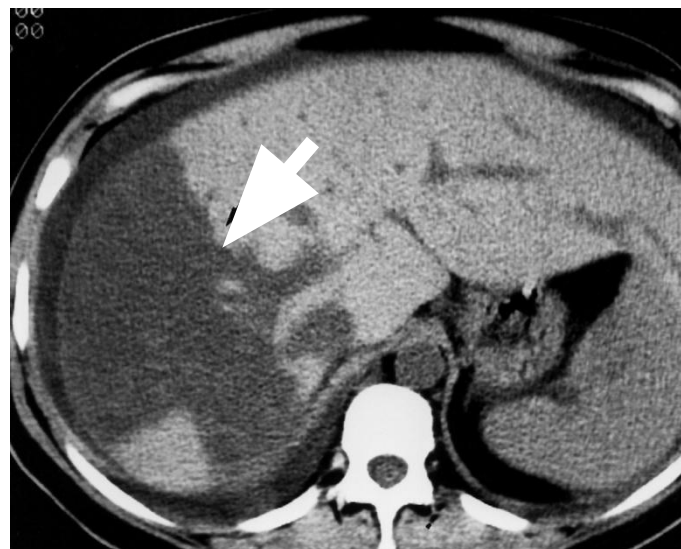
Осложнения HELLP-синдрома

Материнские осложнения	(%)
Эклампсия	4-9
Отслойка плаценты	9-20
ДВС-синдром	5-56
Острая почечная недостаточность	7-36
Массивный асцит	4-11
Отек головного мозга	1-8
Отек легких	3-10
Подкапсульная гематома печени	0,9-2,0
Разрыв печени	1,8
Внутричерепное кровоизлияние	1,5-40
Ишемический инсульт	Ед.
Материнская летальность	1-25

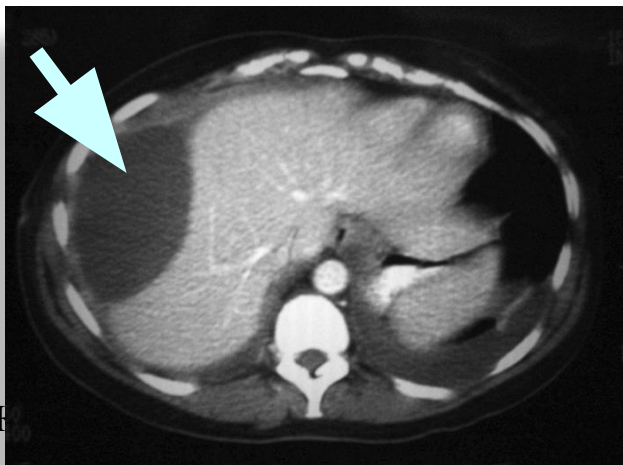
Изменения печени при HELLP-синдроме



Подкапсулярная гематома при HELLP-синдроме (указана стрелкой)



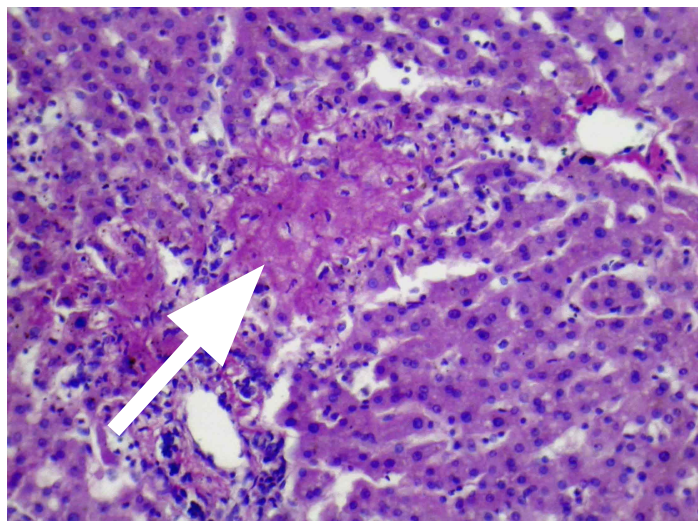
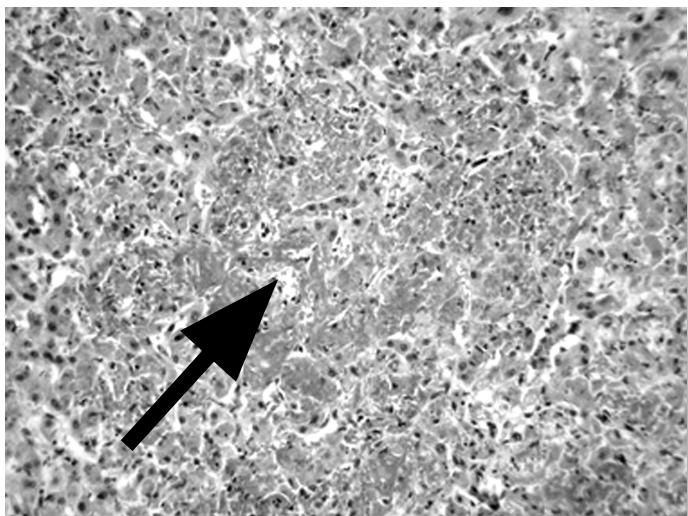
Очаговый некроз печени при HELLP-синдроме (указан стрелкой)



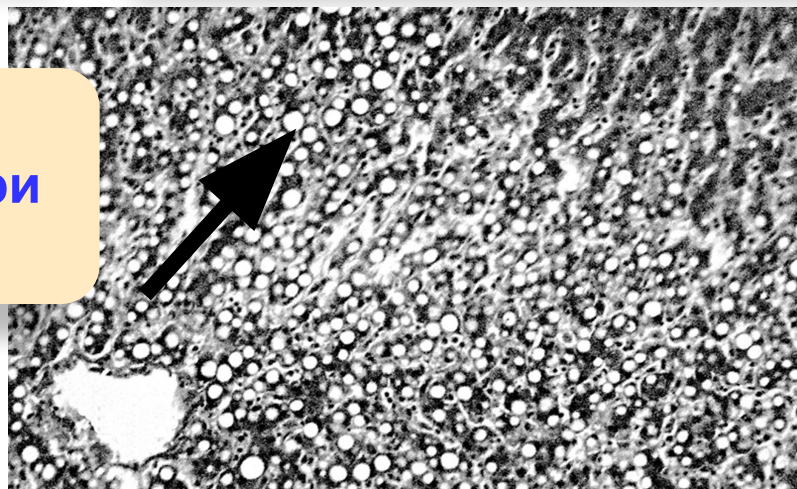
Casillas J., Amendola A., Gascue A. Imaging of Nontraumatic Hemorrhagic Hepatic Lesions Radiographics. 2000;20:367-378

Ferrer-Márquez M, Rico-Morales MM, Belda-Lozano R, Yagüe-Martín E. [Hepatic rupture associated with HELLP syndrome]. Cir Esp. 2008 Mar;83(3):155-6.

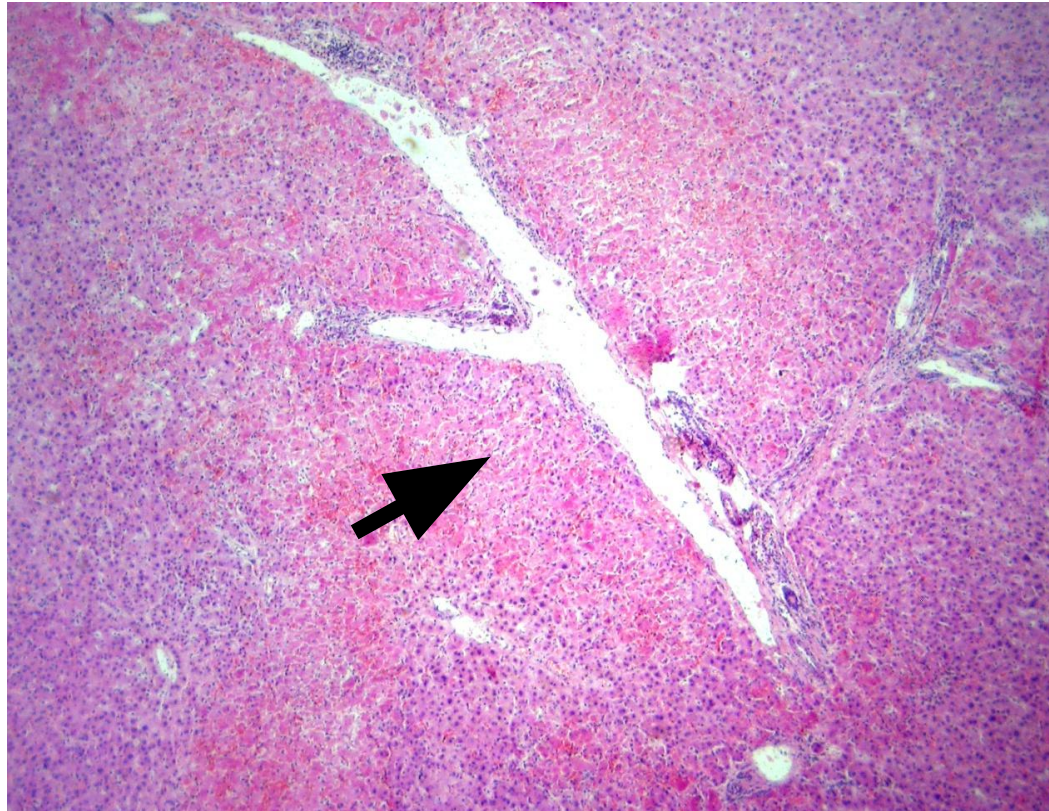
Очаговые некрозы в печени при HELLP- синдроме



**Жировая
инфильтрация при
HELLP-синдроме**



Патоморфология HELLP-синдрома: перипортальный некроз печени



Автор микрофото А.В. Спирин, 2009

Осложнения HELLP-синдрома

Перинатальные осложнения	(%)
Перинатальная смертность	7,4-34
Задержка развития плода	38-61
Преждевременные роды	70
Тромбоцитопения новорожденных	15-50
Респираторный дистресс-синдром	5,7-40

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

Клинический пример – HELLP-синдром

- Больная Р., 24 лет поступает в отделение патологии беременности с диагнозом: «Беременность 28 недель, гестоз средней степени тяжести». АД - 140/80 мм рт.ст., протеинурия 0,3 г/л Тромбоциты - $180 \cdot 10^9$.
- Проводится стандартная терапия гестоза в течение 4 суток, АД 120/80 мм рт.ст., но снижаются тромбоциты до $100 \cdot 10^9$.
Других жалоб нет.
- На 5-е сутки ухудшение состояния – головная боль, АД 160/100 мм рт.ст., боли в правом подреберье, тошнота
- На основании диагноза : «Тяжелая преэклампсия» родоразрешена путем операции кесарева сечения.

Клинический пример – HELLP-синдром

- Во время операции отмечено снижение диуреза и моча цвета «мясных помоев», в крови выявлен гемолиз.
- После операции: анурия, внутрисосудистый гемолиз, тромбоцитопения до $20 \cdot 10^9$, билирубин 185 мкмоль/л, АСТ, АЛТ более 1000 ЕД/л (норма до 80 ЕД/л), анемия - Эр $1,54 \cdot 10^{12}$.
- Для проведения почечной заместительной терапии переводится в областную больницу, на МРТ печени – некроз левой доли печени
- Смерть наступает через 3 суток после перевода

Патологоанатомический диагноз:

- **Тяжелая преэклампсия в сроке беременности 28 недель:** центролобулярные некрозы правой доли печени; участки геморрагического пропитывания головного мозга, мелкопятнистые субэндокардиальные кровоизлияния в левом желудочке сердца.
- **HELLP-синдром:** желтуха – лимонно-желтое пропитывание кожи, гемоглинурийный нефроз (эритроциты крови $1,54 \cdot 10^{12}$, гемоглобин 51 г/л, АЛТ/АСТ более 1000 ЕД/л, тромбоциты $20 \cdot 10^9$, билирубин крови общий 185 мкмоль/л).
 - **Субтотальный некроз левой доли печени.**

Клинический пример – HELLP-синдром

- Больная О., 29 лет поступила в роддом с диагнозом: «Беременность 35 недель. Тяжелая преэклампсия» жалобы на интенсивную головную боль, боль в эпигастральной области, тошноту, АД 190/110 мм рт.ст. протеинурия 16,4 г/л. Тромбоциты $174 \cdot 10^9$. ПТИ – 108% , АСТ 3,57, АЛТ 4,83 (при норме 0,8). Шизоциты не выявлены. Диурез 150 мл
- Посетила женскую консультацию 7 дней назад – течение беременности без особенностей.
- Выставлены показания к оперативному родоразрешению и после подготовки магния сульфатом и на фоне АД 150/80-130/80 мм рт.ст. и отсутствия жалоб на головную боль выполнена операция кесарева сечения в условиях общей анестезии. Диурез 50 мл, моча светлая

Клинический пример – HELLP-синдром

- После операции продолжена терапия тяжелой преэклампсии. Больная восстановила сознание и адекватное дыхание.
- Протеинурия – 1,24 г/л, Тромбоциты $100 \cdot 10^9$, АСТ – 4,3, АЛТ 5,68, билирубин 29,4 мкмоль/л, АД 140/100 – 150/100 мм рт.ст. Гемолиз не выявлен. Олигурия, но моча светлая.
- Через 4 часа после операции больная потеряла сознание, кома, по шкале Глазго 10 баллов. Переведена на ИВЛ. Анурия
- Тромбоциты $95 \cdot 10^9$, ПТИ 79%, билирубин 85,7 мкмоль/л, АСТ – 4,24, АЛТ 5,51, общий белок 41,5, креатинин - 99,2 ммоль/л, мочевины 8,47 ммоль/л

Клинический пример – HELLP-синдром

- При транскраниальной доплерометрии сосудов головного мозга – кровоток по обеим СМА не определяется, по ВСА резко снижен.
 - Переведена в нейрохирургический корпус, выполнена МРТ головного мозга – Внутримозговая гематома левой теменно-височной области объемом 50 мл, 3x5 см, отек головного мозга.
 - Смерть наступает через 5 суток после перевода
- Патологоанатомическое заключение:**
- **Тяжелая преэклампсия** в сроке беременности 35 недель.
 - **HELLP-синдром** (тромбоцитопения, гемоглобинурийный нефроз, повышение АСТ, АЛТ, желтуха)

Куликов А.В.

Внутримозговая гематома теменно-височной области

Тактика лечения

1. При сроке беременности **менее 27 недель** и отсутствии угрожающих жизни признаков (кровотечение, ОПН, внутримозговое кровоизлияние, ДВС-синдром, тяжелая преэклампсия, эклампсия) возможно пролонгирование беременности **до 48-72 ч.**
2. При сроке беременности **27-34 недели** при отсутствии угрожающих жизни признаков (кровотечение, ОПН, внутримозговое кровоизлияние, ДВС-синдром, тяжелая преэклампсия, эклампсия) возможно пролонгирование беременности **до 48 ч** для стабилизации состояния женщины и подготовки легких плода кортикостероидами.
3. При сроке беременности **более 34 недель** или **угрожающих жизни признаках** – **срочное родоразрешение**. Выбор способа родоразрешения определяется акушерской ситуацией.

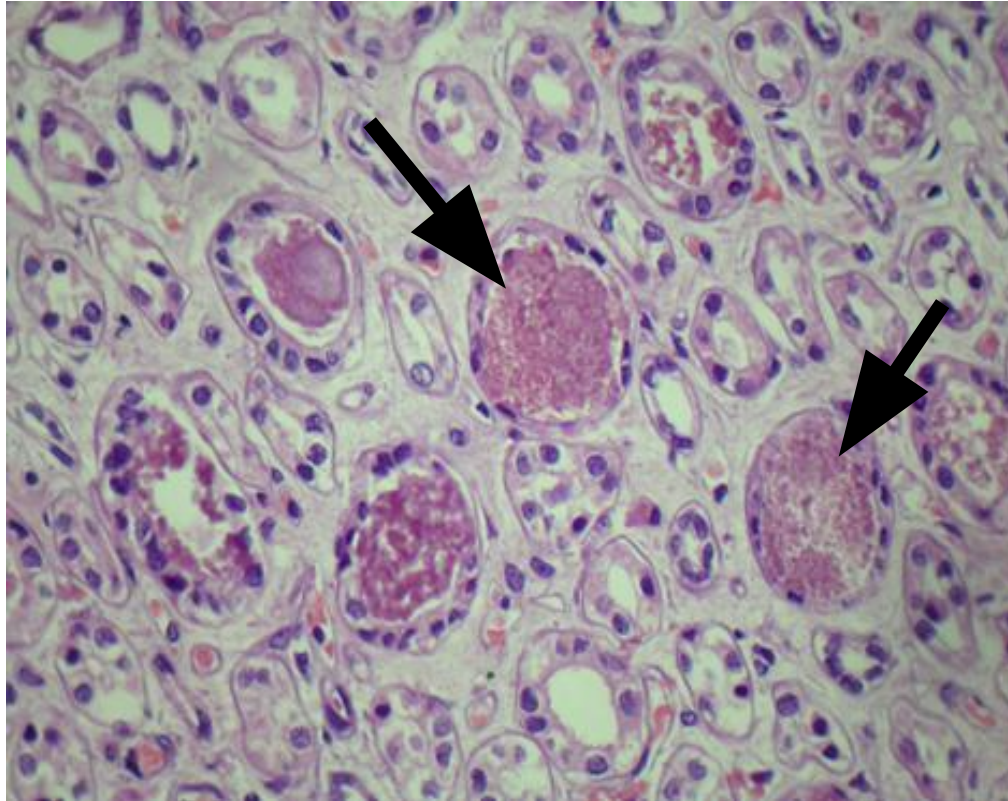
Пролонгировать более 24 ч - опасно!

Интенсивная терапия HELLP-синдрома с массивным внутрисосудистым гемолизом

- При сохраненном диурезе (более 0,5 мл/кг/ч)
 1. Коррекция метаболического ацидоза 4% гидрокарбонатом натрия 200 мл
 2. Инфузионная терапия 80-90 мл/кг массы тела (кристаллоиды, желатин).
 3. Стимуляция диуреза (салуретики): темп 200-250 мл/ч – 3,0 мл/кг/ч
 4. Индикатором эффективности проводимой терапии будет снижение уровня свободного гемоглобина в крови и моче.
 5. Либо – немедленное начало гемодиализа
- В случае развития анурии сокращение объема инфузионной терапии до 600 мл, проведение сеансов почечной заместительной терапии.

Морфология HELLP-синдрома

Гемоглобинурийный нефроз



Автор микрофото А.В. Спирин, 2009

Критерии ОПН - RIFLE

R	Risk	Риск
I	Injury	Дисфункция
F	Failure	Недостаточность
L	Loss of Kidney Function	Несостоятельность (потеря почечной функции более 4 нед)
E	End-stage Kidney Disease	Терминальная почечная недостаточность

Bellomo R, Kellum JA, Mehta R, Palevsky PM, Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative II: the Vicenza conference. *Curr Opin Crit Care.* 2002 Dec; 8(6):505-8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004 Aug; 8(4):R204-12.).

Стадии ОПН - RIFLE

Класс	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
R	увеличение креатинина в 1,5 раза, либо снижение КФ >25%	диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
I	увеличение креатинина в 2 раза, либо снижение КФ >50%	диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12 ч
F	увеличение креатинина в 3 раза, либо снижение КФ >75%	диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч

Показание для почечной заместительной терапии

Bellomo R, Kellum JA, Mehta R, Palevsky PM, Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative II: the Vicenza conference. Curr Opin Crit Care. 2002 Dec; 8(6):505-8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004 Aug; 8(4):R204-12.).

Стадии ОПН - The Acute Kidney Injury Network (AKIN), 2005

Стадии	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
1	увеличение креатинина $>0,3$ мг/дл ($>26,4$ ммоль/л), или в 1,5-2 раза от нормы	диурез менее $0,5$ мл/кг/ч за 6 ч
2	увеличение креатинина в 2-3 раза от нормы	диурез менее $0,5$ мл/кг/ч за 12 ч
3	увеличение креатинина в 3 раза, или $> 4,0$ мг/дл (354 ммоль/л) либо острое увеличение на $0,5$ мг/дл (44 ммоль/л)	диурез менее $0,3$ мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч

Показание для почечной заместительной терапии

Кортикостероиды в терапии HELLP-синдрома

- Используется терапия бетаметазоном 12 мг через 24 ч, дексаметазоном – 6 мг через 12 ч, или режим большой дозы дексаметазона -10 мг через 12 ч до и после родоразрешения
- Терапия кортикостероидами **не показала своей эффективности** для предотвращения материнских и перинатальных осложнений HELLP-синдрома.
- Кортикостероиды – только для подготовки легких плода и при тромбоцитопении менее 50000⁹/л

Matchaba P.T., Moodley J. WITHDRAWN: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3): CD002076.

Beucher G, Simonet T, Dreyfus M. Management of the HELLP syndrome. Gynecol Obstet Fertil. 2008 Dec;36(12):1175-90.

Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P, Hypertension Guideline Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Treatment of the hypertensive disorders of pregnancy. In: Diagnosis, evaluation, and management

Куликов А.В. of the hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008 Mar;30(3 Suppl 1):S24-36.

Коррекция коагулопатии при HELLP-синдроме (требуется в 32-93%):

– **Заместительная терапия для восстановления факторов протромбинового комплекса:**

- **СЗП 15-20 мл/кг,**
- **Криопреципитат 1 доза/10 кг м.т.**
- **Витамин К 2-4 мл**
- **Концентрат протромбинового комплекса**
- **Рекомбинантный afVII**

– **Антифибринолитики (т.к. снижены PAI-1) :**

- **Транексамовая кислота (Транексам) 10 - 15 мг/кг и инфузия 1-5 мг/кг в час до остановки кровотечения**

Коррекция коагулопатии при HELLP-синдроме (требуется в 32-93%):

- Тромбоциты более $50000^9/\text{л}$ и отсутствует кровотечение - профилактически тромбоцитарная масса не переливается.
- Тромбоциты менее $20000^9/\text{л}$ и предстоит родоразрешение - показание к трансфузии тромбоцитарной массы 1 доза на 10 кг м.т.
- Кортикостероиды назначаются при количестве тромбоцитов менее $50000^9/\text{л}$
- Гепарин противопоказан
- Нет достаточных доказательств эффективности плазмафереза

Терапия преэклампсии при HELLP-синдроме

- При развитии HELLP-синдрома на фоне тяжелой преэклампсии и/или эклампсии терапия **магния сульфатом** в дозе 2 г/ч внутривенно
- Гипотензивная терапия – при АД выше 160/110 мм рт.ст. (метилдопа, нифедипин, гидралазин, лабетолол)
- Терапия преэклампсии должна продолжаться как минимум 48 ч после родоразрешения

Интенсивная терапия HELLP-синдрома (В и С).

- **Метод анестезии при родоразрешении.** При коагулопатии: тромбоцитопении (менее $100 \cdot 10^9$), дефиците плазменных факторов свертывания (МНО более 1,5, фибриноген менее 1,0 г/л, АПТВ более 1,5 от нормы) операция - в условиях **общей анестезии.**
- Для проведения общей анестезии при операции кесарева сечения могут быть использованы такие препараты как кетамин, фентанил, севофлюран.
- **Антибактериальная терапия:** цефалоспорины III-IV пок., карбапенемы. Исключаются аминогликозиды
- **Нутритивная поддержка:** «Нутрикомп гепа»
- **Профилактика острых язв ЖКТ:** ингибиторы протонной помпы

Выводы:

- **Необходим качественный прорыв в прогнозе, диагностике и оценке тяжести преэклампсии – дальнейшее изучение роли генетических аномалий**
- **Единственным этиопатогенетическим методом лечения остается родоразрешение**
- **HELLP-синдром –междисциплинарная проблема и вопросы диагностики и лечения вовлекают врачей различных специальностей: акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, хирурга, врачей отделений гемодиализа, гастроэнтеролога, трансфузиолога.**
- **Интенсивная терапия должна проводиться в многопрофильном стационаре и носит симптоматический характер**
- **Эффективность методов консервативной терапии (кортикостероиды, магния сульфат, гипотензивная терапия, гепатопротекторы) и методов детоксикации (плазмаферез, МАРС) в настоящее время не доказана.**

Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru
kulikov1905.narod.ru
8 9122471023