

HELLP-СИНДРОМ

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: HELLP-синдром среди беременных с гестозами встречается, по обобщенным данным мировой литературы, в 2-20% случаев и характеризуется высокой материнской и перинатальной смертностью. HELLP-синдром обычно развивается в III триместре беременности, как правило, при сроке 35 нед., также может возникнуть после родов на фоне нормального течения беременности. Патология синдрома остается до конца неизученной. На сегодняшний день считается, что ключевым этапом формирования HELLP-синдрома является эндотелиальная дисфункция. В результате повреждения эндотелия и активации воспалительного ответа происходит активация процессов свертывания крови, что приводит к развитию коагулопатии, усилению потребления тромбоцитов, формированию тромбоцитарно-фибриновых микротромбов. Возможно, углубление знаний о патогенезе HELLP-синдрома, развитие представлений об осложнении беременности, как о крайнем проявлении системного ответа на воспаления, приводящем к развитию мультиорганной дисфункции, позволит разработать эффективные способы профилактики и интенсивной терапии этого угрожающего состояния.

Ключевые слова: HELLP-синдром, эклампсия, катастрофический антифосфолипидный синдром, гемолиз.

На сегодняшний день благодаря успехам молекулярной медицины и детальному изучению механизмов воспаления существенно расширились представления о многих заболеваниях, причина которых долгое время оставалась загадкой. Все больше данных появляется в пользу того, что такие заболевания и синдромы, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), HELLP-синдром, гепарин-индуцированная тромбоцитопения являются различными проявлениями универсальной реакции организма – системного ответа на воспаление.

Несмотря на то, что в основе этих патологических процессов могут лежать различные генетические и приобретенные аномалии (факторов свертывания

крови, системы комплемента и т.д.), в основе развития клинических проявлений лежит универсальная реакция системного воспаления [16]. Ключевым механизмом патогенеза каждого из этих патологических процессов является прогрессирующее повреждение эндотелия, развитие воспалительного ответа и активация процессов коагуляции с развитием тромбозов.

В связи с тем, что эти заболевания встречаются относительно редко и вследствие недостатка экспериментальных моделей до сегодняшнего дня остаются во многом непонятными для исследователей, лечение – преимущественно империческим, а смертность, несмотря на успехи теоретической медицины, высокой. Однако молекулярные и генетические исследования последних лет позволили значительно расширить представления о патогенетических механизмах данных заболеваний, без знания которых нельзя надеяться на улучшение диагностики методов терапии этих патологий.

В 1954 г. Pritchard с коллегами впервые описал три случая гестоза, при которых наблюдался внутрисосудистый гемолиз, тромбоцитопения и нарушение функции печени. В 1976 г. этот же автор описал 95 женщин с гестозом, у 29% которых наблюдалась тромбоцитопения, а у 2% – анемия [5]. В это же время Goodlin описал 16 женщин с тяжелым гестозом, сопровождавшимся тромбоцитопенией и анемией, и назвал это заболевание «великим подражателем», так как проявления гестоза могут быть необычайно разнообразны [11, 12]. Термин HELLP-синдром (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) был впервые введен в клиническую практику Weinstein в 1982 г. как чрезвычайно прогрессирующая форма гестоза, сопровождающаяся развитием микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении, и повышением концентрации печеночных ферментов [5].

HELLP-синдром среди беременных с гестозами встречается, по обобщенным данным мировой литературы, в 2-20% случаев и характеризуется высокой материнской (от 3,4 до 24,2%) и перинатальной (7,9%) смертностью. HELLP-синдром обычно развивается в III триместре беременности, как правило, при сроке 35 нед., также может возникнуть после родов на фоне нормального течения беременности. Так, по данным Sibai et al. (1993), HELLP-синдром может развиваться как до родов (в 30% случаев), так и после родов (70%) [26]. У последней группы женщин выше

риск развития острой почечной и дыхательной недостаточности. Признаки HELLP-синдрома могут появиться в течение 7 сут. после родов и наиболее часто проявляются в течение первых 48 ч после родов.

HELLP-синдром чаще наблюдается у повторнородящих с гестозами, в возрасте старше 25 лет, имеющих осложненный акушерский анамнез. Существуют данные о возможной наследственной предрасположенности к развитию HELLP-синдрома [6,16,22,25]. Чаще HELLP-синдром встречается среди белой и китайской, намного реже (почти в 2,2 раза) – среди восточно-индийской популяции.

Клиническая картина при HELLP-синдроме

Помимо общих проявлений гестоза – отека, протеинурии, гипертензии – HELLP-синдром характеризуется гемолизом, тромбоцитопенией, повреждением печени. Эти клинические проявления приводят к серьезным осложнениям, таким как развитие эклампсии, почечной недостаточности, внутримозгового кровоизлияния, субкапсулярной гематомы, развитие ДВС-синдрома [2,21].

Клиническая картина HELLP-синдрома характеризуется быстрым нарастанием симптомов и часто проявляется резким ухудшением состояния беременной и плода (см. табл. 1). Первоначальные проявления неспецифичны и включают головную боль, утомление, недомогание, тошноту, рвоту, боли в животе и, особенно, в области правого подреберья. Ранними клиническими симптомами HELLP-синдрома могут быть тошнота и рвота (86%), боли в эпигастральной области и в правом подреберье (86%), выраженные отеки (67%). Наиболее характерными проявлениями заболевания являются желтуха, рвота с кровью, кровоизлияние в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность. Неврологическая симптоматика включает головную боль, судороги, симптомы повреждения черепно-мозговых нервов, в тяжелых случаях – развитие комы. Могут отмечаться нарушения зрения, отслойка сетчатки и кровоизлияния в стекловидное тело. Одним из признаков развивающегося HELLP-синдрома может быть гепатомегалия и признаки раздражения брюшины. Раздражение диафрагмального нерва увеличивающейся печенью может вызвать распространение боли в области перикарда, плевры и плеча, а также желчного пузыря и пищевода.

Часто лабораторные изменения при HELLP-синдроме появляются задолго до описанных жалоб и клинических проявлений. Одним из основных и первых симптомов HELLP-синдрома является гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия), который определяется при наличии в мазке периферической крови сморщенных и деформированных эритроцитов, фрагментов эритроцитов (шистоцитов), полихромазии. Причиной гемолиза является разрушение эритроцитов при их прохождении через суженные микрососуды с поврежденным эндотелием и фибри-

| 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 |

Таблица 1. Симптомы HELLP-синдрома.

новыми отложениями. Фрагменты эритроцитов скапливаются в спазмированных сосудах с выделением веществ, способствующих агрегации. Разрушение эритроцитов приводит к увеличению в крови содержания лактатдегидрогеназы и непрямого билирубина. Накоплению непрямого билирубина способствует также гипоксия, развивающаяся в результате гемолиза эритроцитов и ограничивающая активность ферментов гепатоцитов. Избыток непрямого билирубина обуславливает окрашивание кожи и слизистых оболочек.

Нарушение кровотока во внутривенных сосудах из-за отложения в них фибрина и развитие гипоксии приводят к дегенерации гепатоцитов и появлению маркеров цитолитического синдрома (увеличение печеночных ферментов) и синдрома печеночно-клеточной недостаточности (снижение белоксинтезирующей функции, уменьшение синтеза факторов свертывания крови, приводящее к развитию кровоточивости) [3]. Ишемическое повреждение печени объясняется снижением портального кровотока вследствие отложения фибрина в печеночных синусах и спазмом печеночной артерии, что подтверждают данные доплерографического исследования. В послеродовом периоде тонус печеночной артерии восстанавливается, в то время как портальный кровоток, в норме обеспечивающий 75% печеночного кровотока из-за отложений фибрина, восстанавливается гораздо медленнее.

Вследствие обструкции кровотока в дистрофически измененных гепатоцитах наступает перерастяжение глиссоновой капсулы, что ведет к появлению типичных жалоб на боли в правом подреберье, в эпигастрии. Повышение внутривенного давления может привести к возникновению субкапсулярной гематомы печени и к ее разрыву при малейшем механическом воздействии (повышение внутрибрюшного давления при родах через естественные родовые пути, – пособие по Кристеллеру и т.д.). Спонтанный разрыв печени является редким, но тяжелым осложнением при HELLP-синдроме. По данным мировой литературы, разрыв печени при HELLP-синдроме встречается с частотой 1,8%, при этом показатель материнской смертности составляет 58-70% [29].

Тромбоцитопения при HELLP-синдроме вызвана истощением тромбоцитов вследствие образования микротромбов при повреждении эндотелия и потреблением в процессе ДВС. Характерно уменьшение времени полужизни тромбоцитов. Обнаружение повышения уровня предшественников тромбоцитов в периферической крови свидетельствует о перераздражении тромбоцитарного роста.

Лабораторные изменения максимально проявляются в послеродовом периоде (в течение 24–48 ч после родов), в это же время развертывается и полная клиническая картина HELLP-синдрома. Интересно, что в отличие от HELLP-синдрома при тяжелой форме гестоза регресс лабораторных и клинических симптомов происходит в течение первых суток послеродового периода. Кроме того, в отличие от тяжелой формы гестоза, наиболее часто встречающейся у первородящих, среди больных HELLP-синдромом довольно высок процент многорожавших (42%) [27,28].

Возможно появление лишь одного или двух типичных признаков HELLP-синдрома. HELLP-синдром при этом называют «частичным» или ELLP-синдромом (при отсутствии признаков гемолиза). У женщин с «частичным» HELLP-синдром прогноз более благоприятный. Van Ramrus и соавт. (1998) свидетельствуют о возникновении тяжелых осложнений (эклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты, ишемия головного мозга) в 10% случаев при ELLP-синдроме и в 24% случаев при HELLP-синдроме [30]. Однако другие исследования не подтверждают различий в исходах при ELLP- и HELLP-синдромах.

Классическая триада симптомов гестоза (отеки, протеинурия, гипертензия) при HELLP-синдроме выявляется только в 40–60% случаев. Так, только у 75% женщин с HELLP-синдромом АД превышает 160/110 уровень мм рт. ст., а у 15% выявляется диастолическое АД < 90 мм рт. ст. У 9% женщин с HELLP-синдромом обнаруживается протеинурия легкой степени, а у 16% женщин протеинурия не выявляется вовсе [23]. Таким образом, врач должен быть готов к тому, что HELLP-синдром может развиваться у женщин без явных признаков тяжелого гестоза. Особенную настороженность должны вызывать жалобы на боли в правом подреберье [14].

Исключительно высоки материнские и перинатальные осложнения HELLP-синдрома (см. табл. 2).

По обобщенным данным Egerman и соавт. (1999), материнская смертность при HELLP-синдроме достигает 11% [10], хотя по более ранним данным Sibai и соавт. – 37% [26]. Перинатальные осложнения обусловлены тяжестью состояния матери, преждевременным рождением плода (81,6%), внутриутробной задержкой развития плода (31,6%). По данным Eeltnic и соавт. (1993), исследовавших уровень перинатальной смертности у 87 женщин с HELLP-синдромом, в 10% случаев развивается перинатальная гибель плода, а еще у 10% женщин ребенок погибает на первой неделе жизни [9]. У детей, рожденных от матерей с HELLP-синдромом, наблюдаются характерные симптомы: тромбоцитопения – у 11–36%, лейкопения – у 12–14%, анемия – у 10%, ДВС-синдром – у 11%, соматическая патология – у 58%, в 3–4 раза чаще наблюдается респираторный дистресс-синдром (36%), нестабильность сердечно-сосудистой системы (51%). Интенсивная терапия новорожденных должна с первых же часов включать в себя профилактику и борьбу с коагулопатией. Тромбоцитопения новорожденных при HELLP-синдроме встречается в 36% случаев, что может привести к развитию у них кровоизлияний и поражению нервной системы.

Согласно Abramović и соавт. (1999), проанализировавших 269 случаев беременностей, осложненных HELLP-синдромом, тяжелым гестозом и эклампсией, при своевременной диагностике и адекватном лечении уровень перинатальной смертности при HELLP-синдроме не превышает аналогичный показатель при тяжелой форме гестоза и эклампсии [1].

Патологоанатомическая картина при HELLP-синдроме

Посмертные изменения при HELLP-синдроме включают тромбоцитарно-фибриновые микротромбы и множественные петехиальные кровоизлияния. На аутопсии характерными являются полисерозит и асцит, двусторонний экссудативный плеврит, множественные петехиальные кровоизлияния в брюшину и в ткани поджелудочной железы, субкапсулярные гематомы и разрывы печени.

Классическое повреждение печени, связанное с HELLP-синдромом, – это перипортальный или очаговый паренхиматозный некроз. Иммунофлюоресцентные исследования выявляют микротромбы и отложения фибрина в синусоидах. По данным Barton и соавт.

| Симптом | Sibai (1993) n=442 | Tanner (1996) n=43 | Audinert (1996) n=67 | Wallenbourg (1996) n=192 |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Острый ДВС-синдром | 21 | 39 | 15 | 3 |
| Острая почечная 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 |

Таблица 2. Материнские осложнения при HELLP-синдроме, %.

(1992), исследовавших 11 образцов печени, полученных при биопсии во время кесарева сечения у женщин с HELLP-синдромом, корреляция между степенью гистологических изменений печени и выраженностью клинико-лабораторных симптомов отсутствует [12].

По данным Minakami и соавт. (1988), исследовавших 41 образец печени умерших от HELLP-синдрома, гистологически различить острую жировую дистрофию печени (ОЖДП) и HELLP-синдром невозможно [21]. Как при ОЖДП, так и при HELLP-синдроме отмечаются вакуолизация и некроз гепатоцитов. Однако если при ОЖДП эти изменения располагаются в центральной зоне, то при HELLP-синдроме в большей степени присутствует перипортальный некроз. Авторы делают вывод о единстве патогенетических механизмов гестоза, HELLP-синдрома и ОЖДП. ОЖРП – относительно редкая патология, развивающаяся на третьем триместре беременности. При этой патологии, как и при HELLP-синдроме, необходимо экстренное родоразрешение, что позволяет значительно улучшить прогноз для матери и ребенка.

Основы патогенеза HELLP-синдрома

Этиология и патогенез HELLP-синдрома остаются до конца не изученными. В настоящее время ключевым звеном патогенеза HELLP-синдрома считается повреждение эндотелия и развитие микроангиопатии. Характерными особенностями HELLP-синдрома является активация коагуляции с отложением фибрина в просвете сосудов, чрезмерная активация тромбоцитов, проявляющаяся в их ускоренном потреблении и развитии тромбоцитопении.

На сегодня появляется все больше подтверждений о роли системного воспаления в патогенезе гестоза. Возможно, в основе HELLP-синдрома лежит чрезмерная прогрессирующая активация процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции, что приводит к развитию коагулопатии и мультиорганной дисфункции. Несомненно также участие в патогенезе HELLP-синдрома системы комплемента. По данным Barton и соавт. (1991), иммунные комплексы при HELLP-синдроме обнаруживаются в печеночных синусах и даже при пункционной биопсии эндокарда [4]. Возможно, аутоиммунный механизм повреждения с вовлечением системы комплемента обусловлен аутоиммунной реакцией к полуаллотрансплантатному плоду. Так, в сыворотке больных с HELLP-синдромом обнаруживаются антитромбоцитарные и антиэндотелиальные аутоантитела. Активация системы комплемента оказывает стимулирующее действие на лейкоциты. При этом происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов: 11-6, TNF- α , 11-1 (и пр.), что способствует прогрессированию воспалительного ответа. Дополнительным подтверждением роли воспаления в патогенезе HELLP-синдрома является обнаружение нейтрофильной инфильтрации ткани печени при иммунологическом исследовании.

Таким образом, на сегодняшний день считается, что ключевым этапом формирования HELLP-синдрома является эндотелиальная дисфункция. В результате повреждения эндотелия и активации воспалительного ответа происходит активация процессов свертывания крови, что приводит к развитию коагулопатии, усилению потребления тромбоцитов, формированию тромбоцитарно-фибриновых микротромбов. Разрушение тромбоцитов приводит к массивному выбросу вазоконстриктивных субстанций: тромбоксана A₂, серотонина. Повышенная активация тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция приводят к нарушению равновесия тромбоксан-простаглицлиновой системы, участвующей в поддержании баланса системы гемостаза. Не вызывает сомнения параллельное с развитием HELLP-синдрома внутрисосудистое свертывание крови. Так, ДВС-синдром отмечается у 38% женщин с HELLP-синдромом и обуславливает практически все клинические проявления и тяжелые осложнения HELLP-синдрома – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная гибель плода, акушерские кровотечения, субкапсулярная гематома печени, разрыв печени, кровоизлияние в мозг. Хотя наиболее часто при HELLP-синдроме изменения обнаруживаются в печени и почках, эндотелиальная дисфункция может развиваться и в других органах, что сопровождается развитием сердечной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, ишемии мозга.

Таким образом, гестоз уже сам по себе является проявлением полиорганной недостаточности, а присоединение HELLP-синдрома свидетельствует о крайней степени активации процессов системного воспаления и повреждения органов.

По данным Sullivan и соавт. (1994), исследовавших 81 женщину, перенесшую HELLP-синдром, последующая беременность в 23% случаев осложняется развитием гестоза или эклампсии, а в 19% случаев наблюдается рецидив HELLP-синдрома [28]. Однако последующие исследования Sibai и соавт. (1995) и Chames и соавт. (2003) свидетельствуют о меньшем риске повторного развития HELLP-синдрома (4-6%) [7,27]. Sibai и соавт. свидетельствуют о более высоком риске преждевременных родов, ВЗРП, невынашивания беременности, перинатальной смертности при последующих беременностях у женщин, перенесших HELLP-синдром [27]. Достаточно высокий риск рецидива HELLP-синдрома и развития осложнений в последующих беременностях свидетельствуют о возможном наличии у таких женщин определенной наследственной предрасположенности. Так, по данным Kraus и соавт. (1998), у женщин, перенесших HELLP-синдром, выявляется повышенная частота резистентности к активированному протеину С и мутация фактора V Leiden [16]. Schlembach и соавт. (2003) выявили, что мутация фактора V Leiden в 2 раза чаще встречается у женщин с HELLP-синдром по сравнению со здоровыми беременными [25]. Кроме того, сочета-

ние HELLP-синдрома и тромбофилий ассоциировалось с более высоким риском развития ВЗРП. Moessmer и соавт. (2005) описали развитие HELLP-синдрома у женщины с гомозиготной мутацией гена протромбина G20210A [22]. При этом у ребенка была обнаружена гетерозиготная мутация гена протромбина. Следует отметить, что частота мутации гена протромбина, тем более гомозиготная, в общей популяции не велика. HELLP-синдром также является достаточно редким осложнением беременности (0,2-0,3%). Кроме того, взаимосвязь между тромбофилиями и повышенным риском HELLP-синдрома выявляется не во всех исследованиях. Однако наличие генетических тромбофилий, особенно в сочетании с аномалиями гемостаза у плода, может быть серьезным фактором риска для развития коагулопатии (в частности HELLP-синдрома) во время беременности. Так, по данным Schlembach и соавт. (2003), тромбофилия у плода может способствовать формированию микротромбов плаценты, нарушению плацентарного кровотока и возникновению ВЗРП [25].

Altamura и соавт. (2005) описали женщину с HELLP-синдромом, осложнившимся развитием инсульта, у которой была выявлена гетерозиготная мутация MTHFR и гена протромбина [2]. Беременность сама по себе представляет состояние, характеризующиеся гиперкоагуляцией и развитием субклинического системного воспаления. Так, по данным Wiebers и соавт. (1985), частота инсультов у небеременных женщин в возрасте от 15 до 44 лет составляет 10,7/1000 000, тогда как при беременности риск инсульта возрастает в 13 раз [31]. При наличии наследственно предсуществующих аномалий гемостаза (генетических тромбофилий, АФС) беременность может послужить триггерным фактором к чрезмерной активации процессов системного воспаления и развитию коагулопатии, которые составляют патогенетическую основу целого ряда патологий: HELLP-синдрома, гестоза, эклампсии, ДВС-синдрома, ВЗРП.

С одной стороны, HELLP-синдром может быть первым проявлением наследственно обусловленной патологии гемостаза, а с другой – генетический анализ на предмет наследственных тромбофилий позволяет выявить женщин, входящих в группу риска по возможности развития осложненной беременности, которые требуют особого внимания врачей и специфической профилактики.

Развитие тромботической микроангиопатии, помимо HELLP-синдрома, характерно также для ТТП, ГУС, а также является одним из проявлений КАФС. Это свидетельствует о наличии единого механизма патогенеза этих заболеваний. Известно, что АФС ассоциируется с высокой частотой развития патологий беременности: ВЗРП, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды, гестозы. Кроме того, рядом исследователей описаны случаи возникновения HELLP-синдрома у женщин с АФС, что еще раз подтверждает значение патологии гемостаза как предрасполагаю-

щего фактора для возникновения HELLP-синдрома. Koenig и соавт. (2005) описали женщину с АФС, у которой беременность осложнилась развитием HELLP-синдрома, а после оперативного родоразрешения развилась клиническая картина КАФС с инфарктами печени, желудочно-кишечного тракта и костного мозга вследствие прогрессирующей микроангиопатии. Следует также учитывать, что HELLP-синдром может быть первым проявлением АФС [15]. Поэтому у женщин с HELLP-синдромом необходимым является анализ на антифосфолипидные антитела [17].

Диагностика HELLP-синдрома

Диагностические критерии HELLP-синдрома являются:

1. Тяжелая форма гестоза (преэклампсия, эклампсия).
2. Гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия, деформированные эритроциты).
3. Повышение билирубина $>1,2$ мг/дл;
4. Повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) >600 ЕД/л.
5. Увеличение печеночных ферментов – аминотрансфераз – аспартатаминотрансферазы (АСТ) >70 ЕД/л.
6. Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100 \times 10^9$ /л).
7. Гемостазиограмма:
 - удлинение показателя г+к тромбозластограммы;
 - удлинение АЧТВ;
 - удлинение протромбинового времени;
 - повышение содержания D-димера;
 - повышение содержания комплекса тромбин-антитромбин III;
 - снижение концентрации антитромбина III;
 - повышение уровня фрагментов протромбина;
 - снижение активности протеина С (57%);
 - циркуляция волчаночного антикоагулянта.
8. Определение уровня суточной протеинурии;
9. УЗИ печени.

Характерным признаком HELLP-синдрома является также снижение концентрации гаптоглобина меньше 0,6 г/л.

Martin и соавт. (1991) проанализировали 302 случая HELLP-синдрома и в зависимости от выраженности тромбоцитопении выделили три степени тяжести этого осложнения беременности: первая степень – тромбоцитопения $150-100 \times 10^9$ /мл, вторая степень – $1,00-50 \times 10^9$ /мл, третья – менее 50×10^9 /мл [20].

Дифференциальную диагностику HELLP-синдрома следует проводить, в первую очередь, с заболеваниями печени – острой жировой дистрофией печени, внутрипеченочной холестатической желтухой; следует дифференцировать HELLP-синдром и с заболеваниями печени, которые могут обостряться при беременности, среди них синдром Бадда-Киари (тромбоз печеночных вен), вирусные заболевания, холелитиаз,

| | |
|------------------------------|--|
| Гематологические | Гематокрит, тромбоциты, ПВ, АЧТВ, фибриноген, ПДФ, мазок красной крови, кровь и моча на свободный гемоглобин |
| Сердечно-сосудистая система | ЭКГ, эхокардиография |
| Функция печени | АСТ, АКТ, 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, мочевая кислота |
| Фетоплацентарный комплекс | Мониторинг состояния плода, ультразвуковое исследование |

Таблица 3. Необходимый объем исследований при подозрении на HELLP-синдром.

хронический аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона-Коновалова [32]. Сочетание гемолиза, повышения активности печеночных ферментов и тромбоцитопении может наблюдаться и при акушерском сепсисе, спонтанных разрывах печени у беременных, системной красной волчанке [24]. В 1991 г. Goodlin описал 11 случаев ошибочной диагностики HELLP-синдрома у женщин с острой кардиомиопатией, расслаивающейся аневризмой аорты, кокаиновой наркоманией, гломерулонефритом, гангренозным холециститом, СКВ и феохромоцитомой [12]. Следовательно, при выявлении тромбоцитопении, микроангиопатической анемии и признаков цитолиза диагноз HELLP-синдрома может быть поставлен только при тщательной оценке клинической картины и исключения других причин указанных симптомов.

При подозрении на HELLP-синдром беременную необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии (см. табл. 3).

Принципы лечения HELLP-синдрома

Главной задачей лечения пациентки с преэклампсией является, прежде всего, безопасность матери и рождение жизнеспособного плода, состояние которого не потребует оказания длительной и интенсивной неонатальной помощи. Инициальным в лечении является госпитализация для оценки состояния матери и плода. Последующая терапия должна быть индивидуальной, в зависимости от состояния и гестационного срока. Ожидаемым результатом терапии у большинства пациенток с легкой формой заболевания должно быть благополучное завершение беременности. Результаты терапии у пациенток с тяжелой формой заболевания будут зависеть как от состояния матери и плода при поступлении, так и от срока гестации.

Основной проблемой в терапии HELLP-синдрома является флюктуирующее течение заболевания, непредсказуемое возникновение тяжелых материнских осложнений и высокая материнская и перинатальная смертность. Поскольку нет достоверных клинических и лабораторных, четко обозначенных, критериев прогноза и течения заболевания, исход HELLP-синдрома непредсказуем. Высокая материнская заболеваемость и смертность в основном обусловлена развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС); частота развития острой формы ДВС-синдрома достоверно увеличивается с увеличением интервала между постановкой диагноза и родоразрешением.

При HELLP-синдроме родоразрешение путем кесарева сечения проводят независимо от сроков беременности.

Показаниями к экстренному родоразрешению являются:

- прогрессирующая тромбоцитопения;
- признаки резкого ухудшения клинического течения гестоза;
- нарушения сознания и грубая неврологическая симптоматика;
- прогрессирующее ухудшение функции печени и почек;
- беременность 34 недели и более;
- дистресс плода.

Консервативное ведение беременности в этих случаях ассоциируется с повышением риска эклампсии, отслойки плаценты, развития дыхательной и почечной недостаточности, материнской и перинатальной смертности. Анализ последних исследований показал, что агрессивная тактика приводит к достоверному снижению показателей материнской и перинатальной смертности. Роды через естественные родовые пути возможны лишь при достаточной зрелости шейки матки, тщательной оценке состояния плода и кровотока в пупочной артерии во время доплеровского исследования. Консервативная тактика оправдана только в случаях незрелости плода в ситуации, когда нет признаков прогрессирования заболевания, внутриутробного страдания плода и ведется интенсивное наблюдение в условиях специализированного акушерского стационара квалифицированным акушером-гинекологом в тесном и обязательном сотрудничестве с анестезиологом и неонатологом.

Принципы терапии включают восполнение ОЦК с восстановлением микроциркуляции плазмозаместителями: гидроксипропаном, альбумином, свежезамороженной плазмой. Применяется одноклассная донорская эритроцитарная масса с целью ликвидации анемии при гемоглобине меньше 70 г/л. Проводится трансфузия тромбоцитарной массы при снижении уровня тромбоцитов до 40 тыс. и меньше. При прогрессировании полиорганной недостаточности с признаками функциональной декомпенсации печени, почек эффективным методом лечения является гемодиализ, гормональная терапия кортикостероидами, антибактериальная терапия. Индивидуально назначается антигипертензивная терапия (см. табл. 4).

| Принципы терапии | Конкретные меры |
|---|---|
| 1. Восполнение ОЦК и восстановление микроциркуляции | Гидроксиэтил-крахмал 6% и 10%; альбумин 5%; свежезамороженная донорская плазма |
| 2. Ликвидация анемии | При Hb <70 г/л – одноклассовая свежезамороженная донорская эритроцитарная масса |
| 3. Ликвидация тромбоцитопении | При тромбоцитопении <40 тыс. – трансфузия тромбоконцентрата |
| 4. Профилактика и борьба с ДВС | Переливание свежезамороженной плазмы |
| 5. Гормональная терапия | Кортикостероиды |
| 6. Эфферентные методы лечения | Плазмаферез, гемодиализация (при прогрессировании полиорганной недостаточности) |
| 7. Антибактериальная терапия | Препараты широкого спектра действия |
| 8. Антигипертензивная терапия | Целевое АД <160/105 Дигидралазин, лабеталол, нифедипин; натрия нитропруссид (при АД >180/110 мм рт. ст.), магнесья (предотвращение судорог) |
| 9. Контроль гемостаза | Антитромбин 111 (с целью профилактики – 1000-1500 МЕ/сут., при лечении начальная доза – 1000-2000 МЕ/сут., затем 2000-3000 МЕ/сут.), дипиридамол, аспирин |
| 10. Родоразрешение | Кесарево сечение |

Таблица 4. Принципы терапии HELLP-синдрома.

Борьба с ДВС-синдромом в сочетании с детоксикационной терапией осуществляется путем проведения лечебного дискретного плазмафереза с замещением 100% ОЦК донорской свежезамороженной плазмой в эквивалентном объеме, а при гипопроотеинемии – с надтрансфузией. Применение плазмафереза в комплексе интенсивной терапии HELLP-синдрома позволяет снизить материнскую смертность при этом осложнении с 75 до 3,4-24,2%.

Внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов позволяет не только снизить перинатальную смертность благодаря профилактике ОРДС, но и уменьшить материнскую смертность, что было подтверждено в ходе пяти рандомизированных исследований. Goodlin и соавт. (1978) и Clark и соавт. (1986) описывают случаи, когда применение глюкокортикоидов (10 мг дексаметазона в/в каждые 12 ч) и соблюдение беременной полного покоя позволили добиться транзитного улучшения клинической картины (снижение АД, повышение количества тромбоцитов, улучшение функций печени, увеличение диуреза) [8,11]. Данные исследований Magann и соавт. (1994), Yalcin и соавт. (1998), Isler и соавт. (2001) свидетельствуют о том, что применение глюкокортикоидов до и после родов способствует уменьшению тяжести HELLP-синдрома, потребности в гемотрансфузии и позволяет продлить беременность на 24-48 ч, что важно для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных [13,18,33]. Isler (2001) показал большую эффективность внутривенного введения глюкокортикоидов по сравнению с внутримышечным [13].

Предполагается, что применение глюкокортикоидов может способствовать восстановлению функций эндотелия, предотвращать внутрисосудистое разрушение эритроцитов и тромбоцитов и прогрессирование ССВО. Однако вслед за улучшением клинической картины в течение 24-48 ч применения глюкокортикоидов может возникнуть так называемый ребаунд-феномен, проявляющийся ухудшением состояния беременной. Таким образом, введение глюкокортико-

идов не предотвращает полностью развитие патологического процесса, а лишь ненадолго улучшает клиническую картину, создавая условия для более успешного родоразрешения.

У большинства пациенток с HELLP-синдромом рекомендуется применять по 10 мг дексаметазона в/в дважды с перерывом в 6 ч, после чего дополнительно, дважды, по 6 мг дексаметазона в/в каждые 6 ч. При тяжелом течении HELLP-синдрома (тромбоцитопения <20000/мл, признаки поражения ЦНС) дозу дексаметазона увеличивают до 20 мг и применяют четырехкратно с интервалом 6 ч.

В послеродовом периоде некоторые клиницисты рекомендуют назначение кортикостероидов (4-кратное внутривенное введение дексаметазона с 12-часовым интервалом – 10, 10, 5, 5 мг) сразу после родов и переливание свежезамороженной донорской плазмы. По данным Martin et al. (1994), применение глюкокортикоидов в послеродовом периоде позволяет снизить риск осложнений и материнскую смертность [18,19].

В послеродовом периоде необходимо продолжать наблюдение за женщиной до полного исчезновения клинических и лабораторных симптомов. Это связано с тем, что в отличие от гестоза и эклампсии, симптомы которых обычно быстро исчезают после родоразрешения, при HELLP-синдроме пик гемолиза наблюдается через 24-48 ч после родов, что нередко требует повторного переливания эритроцитарной массы [5]. В послеродовом периоде необходимо продолжать терапию магнесья в течение 24 ч [23]. Исключение составляют только женщины с почечной недостаточностью. При продолжающемся гемолизе и уменьшении количества тромбоцитов более 72 ч после родоразрешения показан плазмаферез [5].

В заключении следует отметить, что успех интенсивной терапии HELLP-синдрома во многом зависит от своевременной диагностики как до родов, так и в послеродовом периоде. Несмотря на пристальное внимание к проблеме, этиология и патогенез HELLP-

синдрома во многом остаются загадкой. Возможно, углубление знаний о патогенезе HELLP-синдрома, развитие представлений об осложнении беременности как о крайнем проявлении системного ответа на

воспаления, приводящем к развитию мультиорганной дисфункции, позволит разработать эффективные способы профилактики и интенсивной терапии этого жизнеугрожающего состояния.

Литература/References:

- Abramovici D., Friedman S.A., Mercer B.M. et al. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: 221-225.
- Altamura C., Vasapollo B., Tibuzzi F. et al. Postpartum cerebellar infarction and haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet (HELLP) syndrome. *Z. Neurol. Sci.* 2005; 26 (1): 40-2.
- Barton J.R., Riely C.A., Adamec T.A. et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1538-1543.
- Barton J.R., Sibai B.M. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1991; 18: 165-179.
- Baxter J.K., Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2004; 59 (12): 838-45.
- Brandenburg V.M., Frank R.D., Heintz B. et al. HELLP syndrome, multifactorial thrombophilia and postpartum myocardial infarction. *J. Perinat. Med.*, 2004; 32 (2): 181-3.
- Chames M.C., Haddad B., Barton J.R. et al. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at 28 weeks of gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 1504-1508.
- Clark S.L., Phelan J.R., Allen S.H. et al. Antepartum reversal of hematologic abnormalities associated with the HELLP syndrome: a report of three cases. *J. Reprod. Med.* 1986; 31: 70-72.
- Eeltink C.M., van Lingen R.A., Aarnoudse J.G. et al. Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: specific problems in the newborn. *Eur. J. Pediatr.* 1993; 152: 160-163.
- Egerman R.S., Sibai B.M. HELLP syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1999; 42: 381-389.
- Goodlin R.C., Cotton D.B., Haesslein H.C. Severe edema-proteinuria-hypertension gestosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 32: 595-598.
- Goodlin R.C. Preeclampsia as the great impostor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164: 1577-1581.
- Isler C.M., Barrilleaux P.S., Magann E.F. et al. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184: 1332-1339.
- Katz V.L., Farmer R., Kuler J.A. Preeclampsia into eclampsia: Towards a new paradigm. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 1389-1394.
- Koenig M., Roy M., Baccot S. et al. Thrombotic microangiopathy with liver, gut, and bone infarction (catastrophic antiphospholipid syndrome) associated with HELLP syndrome. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24 (2): 166-8.
- Krauss T., Augustin H.G., Osmers R. et al. Activated protein resistance and factor V Leiden in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1998; 92: 457-460.
- Le T.T.D., Tieulie N., Costedoat N. et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 273-278.
- Magann E.F., Bass D., Chauhan S.P. et al. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 71: 1148-1153.
- Magann E.F., Perry K.G., Meydrech E.F. et al. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 1154-1158.
- Martin J.N. Jr., Blake P.G., Perry K.G. et al. The natural history of HELLP syndrome: > patterns of disease progression and regression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164: 1500-1513.
- Minakami H., Oka N., Sato T. et al. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 1043-1047.
- Moessmer G., Muller B., Kolben M. et al. HELLP syndrome with fetal growth retardation in a woman homozygous for the prothrombin gene variant 20210A. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (4): 787-8.
- O'Brien J.M., Barton J.R. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2005; 48 (2): 460-77.
- Osmanagaoglu M.A., Osmanagaoglu S., Bozkaya H. Systemic lupus erythematosus complicated by HELLP syndrome. *Anaesth. Intensive Care.* 2004; 32 (4): 569-74.
- Schlembach D., Beinder E., Zingsem J. et al. Association of maternal and/or fetal factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation with HELLP syndrome and intrauterine growth restriction. *Clin. Sci (Lond).* 2003; 105 (3): 279-85.
- Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I. et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169: 1000-1006.
- Sibai B.M., Ramadan M.K., Chari R.S. et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 125-129.
- Sullivan C.A., Magann E.F., Perry K.G. et al. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 940-943.
- Tanner B., Ohler W.G., Hawighorst S., Schaffer U., Knapstein P.G. Complications in HELLP syndrome due to peripartal hemostatic disorder. *Zentralbl. Gynakol.* 1996; 118 (4): 213-20.
- VanPampus M.G., Wolf H., Westenberg S.M. et al. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with preeclampsia without HELLP syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998; 76: 31-36.
- Wiebers D.O. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch. Neurol.* 1985; 2: 1106-1113.
- Witsenburg C.P., Rosendaal F.R., Middeldorp J.M. et al. Factor VIII levels and the risk of preeclampsia, HELLP syndrome, pregnancy related hypertension and severe intrauterine growth retardation. *Thromb. Res.* 2005; 115 (5): 387-92.
- Yalcin O.T., Sener T., Hassa H. et al. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1998; 61: 141-148.

HELLP-SYNDROME

Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Abstract: the pathophysiology of HELLP syndrome is not well defined. Nowadays endothelial dysfunction is considered the key moment of the development of HELLP-syndrome. Endothelial cell dysfunction results in hypertension, proteinuria, and increased platelet activation and aggregation. Furthermore, activation of the coagulation cascade causes consumption of platelets due to adhesion onto a damaged and activated endothelium, in addition to microangiopathic hemolysis caused by shearing of erythrocytes as they traverse through capillaries laden with platelet-fibrin deposits. Multiorgan microvascular injury and hepatic necrosis causing liver dysfunction contribute to the development of HELLP.

Key words: HELLP-syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, eclampsia, hemolysis.