

А. А. Потоцкая
**HELLP-СИНДРОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ**

Научный руководитель: ассист. Д. М. Писарик

*Кафедра патологической физиологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск*

A. A. Pototskaya
**HELLP-SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC
APPROACHES**

Tutor: assistant D.M. Pisarik

*Department of Pathological Physiology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме: HELLP-синдром среди беременных с гестозами встречается в 0,5-1% случаев, характеризуется высокой материнской и перинатальной смертностью. Патофизиология данного синдрома недостаточно изучена. Считается, что ключевым звеном в патогенезе является эндотелиальная дисфункция. Повреждение эндотелия и воспалительная реакция приводят к развитию коагулопатии, усилению потребления тромбоцитов и формированию тромбоцитарно-фибриновых микротромбов.

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

Resume: HELLP syndrome in pregnant women with gestosis is found in 0,5–1% of cases, characterized by high maternal and perinatal mortality. The pathophysiology of this syndrome has not been sufficiently studied. Endothelial dysfunction is considered to be a key link in the pathogenesis. Damage to the endothelium and inflammatory reaction leads to the development of coagulopathy, increased platelet consumption and the formation of platelet-fibrin microthrombus.

Keywords: HELLP syndrome, eclampsia, antiphospholipid syndrome, hemolysis, thrombocytopenia.

Актуальность. Углубленное изучение основных патофизиологических аспектов в сочетании с основными методами диагностики позволит разработать и усовершенствовать методы профилактики и лечения HELLP-синдрома [1, 2, 4].

Цель: изучить современные литературные данные по патогенезу HELLP-синдрома, а также роль печеночных проб в диагностике данного состояния.

Задачи:

1. Выявить основные закономерности развития HELLP-синдрома.
2. Изучить биохимические показатели крови у пациентки с HELLP-синдромом.
3. Оценить значимость печеночных проб для диагностики HELLP-синдрома.

Материал и методы. Для получения максимально полного представления о патогенезе HELLP-синдрома произведен анализ данных современных литературных источников, а также изучены данные биохимического анализа крови, в частности, печеночные пробы 57 беременных женщин в возрасте 23-41 года, у одной из которых отмечался HELLP-синдром. Исследования проводились на базе УЗ «Новополоцкая ЦРБ».

Еще в 1893 г. G. Schmorl описал характерную клиническую картину синдрома, характеризующегося микроангиопатическим гемолизом, увеличением активности

печеночных ферментов и тромбоцитопенией [8].

Термин HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels Low Platelets) – был предложен L. Weinstein (1982) для обозначения чрезвычайно прогрессирующей формы гестоза [6].

HELLP-синдром – это редкое, крайне тяжёлое осложнение в акушерстве, возникающее, как правило, в III триместре беременности, чаще на сроке 35 или более недель, а также в послеродовом периоде нормальной беременности (в 30% случаев он развивается на 1-3 сутки после родов) [5].

Факторы риска: светлая кожа, возраст беременной старше 25 лет, большое количество родов в анамнезе, многоплодная беременность, выраженная соматическая патология, осложнённый акушерский анамнез, наследственная предрасположенность.

На сегодняшний день этиология HELLP-синдрома до конца не уточнена, существует более 30 теорий возникновения этой патологии. Наиболее частые этиологические факторы [7]:

1. Иммунные и аутоиммунные нарушения: простаглицлин/тромбоксановый дисбаланс (снижение продукции простаглицлинстимулирующего фактора); аутоиммунная агрессия (наличие антитромбоцитарных, антиэндотелиальных и антифосфолипидных антител); реакция трансплацентарного иммунитета.

2. Генетические аномалии: врожденная несостоятельность (дефекты) ферментных систем печени, что повышает чувствительность гепатоцитов к действию повреждающих факторов, возникающих при аутоиммунном ответе, врожденные нарушения свертывающей системы (тромбоз сосудов печени).

3. Неконтролируемый прием фармакологических препаратов, оказывающих гепатотоксическое действие (тетрациклин и хлорамфеникол).

Патогенез HELLP-синдрома в настоящее время изучен не полностью.

По последним данным HELLP-синдром имеет аутоиммунную природу (обусловлен аутоиммунной реакцией к «полуаллолотрансплантатному» плоду) и трактуется как проявление катастрофического антифосфолипидного синдрома. В сыворотке больных в 70% случаев выявляются антитромбоцитарные и антиэндотелиальные, антифосфолипидные аутоантитела [10].

При взаимодействии антифосфолипидных АТ с фосфолипидами мембран эндотелиальных клеток микрососудов трофобласта развивается повреждение и системная эндотелиальная дисфункция и дисрегуляция в системе гемостаза в виде усиленной адгезии и агрегации тромбоцитов, нарушение баланса между синтезом простаглицлина и тромбоксана, что приводит к спазму артериол трофобласта, закрытию просвета агрегированными тромбоцитами. Как результат – ишемия трофобласта [3]. Из ишемизированного трофобласта в материнскую кровь выделяются токсические продукты (эндотелиин-1, прокоагулянтные простаглицлины, ФНО-а) которые вызывают микроангиопатические повреждения эндотелия сосудов всех органов. Так же в материнский кровоток поступает плацентарный тромбопластин. Это приводит к агрегации тромбоцитов, вовлечению в патологический процесс фибрина, коллагеновых волокон, системы комплемента. Агрегация и активация тромбоцитов, а также их повреждение вследствие аутоиммунного воздействия антитромбоцитарных антител,

приводит к высвобождению вазоконстриктивных субстанций – тромбоксанов, серотонина и нарушению равновесия в тромбоксан- простаглицлиновой системе, участвующей в поддержании баланса системы гемостаза. Это приводит к генерализованному артериолоспазму, тромбозу. Аутоиммунное разрушение тромбоцитов, массивный генерализованный тромбоз приводит к резко выраженной тромбоцитопении. Вторично развивается микроангиопатический гемолиз, приводящий к микроангиопатической гемолитической анемии. Фрагментация и гемолиз эритроцитов происходит после прохождения через суженные микрососуды с повреждённым эндотелием и фибриновыми отложениями, а также под воздействием антиэритроцитарных антител. Фрагменты разрушенных эритроцитов скапливаются в спазмированных сосудах. На фоне массивного внутрисосудистого гемолиза усиливается адгезия и агрегация тромбоцитов, прогрессирует множественный микротромбоз с нарушением перфузии крови в органах. Как исход: ишемия, некрозы, кровоизлияния (в первую очередь в печени, с развитием токсического гепатоза, повышением уровня печеночных ферментов в крови, перипортального некроза и кровоизлияниями, иногда с разрывом капсулы; ЦНС, плаценте, почках и др.).

Разрушение эритроцитов приводит к увеличению содержания в крови ЛДГ и непрямого билирубина. Повреждение гепатоцитов приводит к повышению уровня прямого билирубина.

По мере вовлечения в патологический процесс других систем нарастают признаки полиорганной недостаточности.

Единой систематизации форм HELLP-синдрома пока не существует. Некоторые зарубежные авторы предлагают при определении варианта патологического состояния учитывать данные лабораторных исследований [6].

П.А. Ван Дам разделяет пациентов по лабораторным показателям на 3 группы: с явными, подозреваемыми и скрытыми признаками внутрисосудистой коагуляции.

По сходному принципу построена классификация Дж.Н. Мартина, основанная на определении концентрации тромбоцитов. По этому критерию различают три класса синдрома:

1. 1-й класс. Уровень тромбоцитопении составляет меньше $50 \times 10^9/\text{л}$. Клиника характеризуется тяжелым течением и серьезным прогнозом.

2. 2-й класс. Содержание тромбоцитов крови составляет от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$. Течение синдрома и прогноз более благоприятный.

3. 3-й класс. Отмечаются умеренные проявления тромбоцитопении (от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$). Наблюдаются первые клинические признаки.

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

Ранние клинические проявления HELLP-синдрома: боли в правом подреберье, в эпигастральной области (чаще непостоянные), тошнота, рвота (в 86% случаев), недомогание, слабость и быстрая утомляемость за несколько дней до развития яркой клинической симптоматики, головные боли (у 30-60%), головокружение, нарушения зрения (20%), болезненные ощущения в области мышц шеи и плечевого пояса чрезмерная прибавка массы тела и чрезмерные отеки (67%).

Клиническая картина характеризуется быстрым нарастанием симптоматики и часто проявляется резким ухудшением состояния беременной и плода. Наиболее характерными проявлениями являются: желтуха, рвота с кровью, кровоизлияния в местах инъекций, симптомы разрыва печеночной капсулы, отслойки плаценты, в послеродовом периоде маточное кровотечение. Наблюдается неврологическая симптоматика, вплоть до судорожных припадков. В терминальных стадиях развивается коматозное состояние [9].

Существуют различные методы диагностики HELLP-синдрома. Основным признаком – лабораторный [10]:

1. Общий анализ крови. Определяется снижение количества эритроцитов и их полихромазия, деформированные или разрушенные красные кровяные тельца. Одним из диагностически достоверных критериев считается тромбоцитопения меньше $100 \times 10^9/\text{л}$. Количество лейкоцитов и лимфоцитов обычно неизменно, отмечается некоторое снижение СОЭ. Падает уровень гемоглобина.

2. Печеночные пробы (исследования ферментной активности). Согласно данным литературы при HELLP-синдроме выявляются нарушения ферментных систем, типичные для поражения печени: аминотрансферазная активность (АСТ, АЛТ) повышена в 12-15 раз (до 500 Ед/л), повышен ЛДГ. В 3 раза и больше возрастает активность щелочной фосфатазы. Уровень билирубина в крови превышает 20 мкмоль/л. Концентрации протеинов и гаптоглобина (меньше 0,6 г/л) снижены.

В ходе проведенного исследования установлено, что у 56 женщин, беременность которых протекала без особенностей, уровень АЛТ составил 36-46 Ед/л, АСТ – 65-113 Ед/л в то время, как у пациентки с HELLP синдромом величины данных показателей оказались значительно выше: АЛТ – 113,8 Ед/л, АСТ – 125 Ед/л.

3. Оценка системы гемостаза. Характерны лабораторные признаки коагулопатии потребления – уменьшается содержание свертывающих факторов, синтезируемых в печени с участием витамина К. Снижен уровень антитромбина III. О нарушении свертывания крови также свидетельствует удлинение тромбинового времени, снижение АЧТВ и концентрации фибриногена.

Следует отметить, что типичные лабораторные признаки синдрома HELLP могут отклоняться от нормативных показателей неравномерно, в таких случаях говорят о вариантах заболевания – ELLP-синдроме (отсутствует гемолиз эритроцитов) и HELP-синдроме (содержание тромбоцитов не нарушено).

Также для диагностики HELLP-синдрома используются инструментальные исследования. Для экспресс-оценки состояния печени и раннего обнаружения субкапсульной гематомы показано УЗИ верхней части живота. Для дифференциальной диагностики HELLP-синдрома используют КТ и МРТ.

В дородовом периоде для мониторинга состояния плода, гемодинамики плода и матери выполняют КТГ, УЗИ матки, доплерометрию.

С учетом патогенеза заболевания рекомендованы ЭКГ, УЗИ почек, исследование глазного дна.

Лечение предполагает экстренное родоразрешение, назначение активной плазмозамещающей, гепатостабилизирующей и гепатопротекторной терапии, препаратов,

нормализующих гемостаз.

Результаты и их обсуждение. Исследование проводилось с использованием данных биохимического анализа крови 57 беременных женщин, из которых у одной отмечался HELLP-синдром. Возраст пациенток составил 23-41 год. Установлено, что уровень АЛТ, АСТ у женщины с диагнозом HELLP-синдром значительно выше (113,8 Ед/л и 125 Ед/л соответственно), чем у 56 пациенток, не страдающих данной патологией (36-46 Ед/л и 65-113 Ед/л соответственно).

Выводы:

1 HELLP-синдром является жизнеугрожающим состоянием, требующим ранней диагностики и лечения. Для своевременного и качественного оказания помощи необходимо учитывать возможные клинические проявления: боли в правом подреберье, в эпигастриальной области, тошноту, рвоту, головокружение, нарушения зрения, а также использовать лабораторные методы диагностики: общий анализ крови, коагулограмму, биохимический анализ крови, в частности АЛТ, АСТ, уровни которых в 12-15 раз превышают референтные значения.

2 Существуют и инструментальные методы исследования такие как УЗИ органов брюшной полости для раннего выявления субкапсульной гематомы.

3 Своевременная и в полном объеме начатая патогенетически обоснованная терапия, направленная на устранение гемолиза, тромботической микроангиопатии и полиорганной недостаточности, позволяет улучшить эффективность интенсивного лечения и снизить материнскую смертность.

Литература

1. Висмонт, Ф. И. Патологическая физиология : учебник / Ф. И. Висмонт [и др.]; под ред. проф. Ф. И. Висмонта. – 2-е изд., стер. – Минск : Вышэйшая школа, 2019. – 640 С. : ил.
2. Висмонт, Ф. И. Общая патофизиология: учеб. пособие / Ф. И. Висмонт, Е.В. Леонова, А. В. Чантурия. – Минск : Вышэйшая школа., 2011. – 364 с.
3. Карпец, И. С. Влияние качества и продолжительности сна на состояние иммунной системы / И. С. Карпец, В. И. Целуйко, Д. М. Писарик // Инновации в медицине и фармации – 2018: материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных / под ред. А.В. Сикорского, В.Я. Хрыщановича, – Минск : БГМУ, 2018. – С. 614-618.
4. Чан, Д. Д. А. Легочная гипертензия: основные аспекты и проблемы / Д. Д. А. Чан, В. В. Киселева, Д. М. Писарик, О. Г. Шуст, Л. Г. Шуст // Медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 122-127.
5. Haram, K. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: How much do we really know? / K. Haram, J. H. Mortensen, S. A. Mastrolia et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – № 30. – P. 779-788.
6. Lam, M. T. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome / M. T. Lam, E. Dierking // Int J Crit Illn Inj Sci. – 2017. – № 7. – P. 136-141.
7. Landi, B. HELLP syndrome and placental inflammatory pathology / B. Landi, A. L. Tranquilli // Ginecologica. – 2008. – № 60. – P. 389-398.
8. Martin, J. N. Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia) / J. N. Martin // Int J Gynaecol Obstet. – 2013. – № 121. – P. 202-207.
9. Sibai, B. M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count / B. M. Sibai // Obstet Gynecol. – 2004. – № 103. – P. 981-991.
10. Weinstein, L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy / L. Weinstein // American Journal of Obstetrics and Gynecology.

Репозиторий БГМУ