

APŽVALGINIAI STRAIPSNIAI

Hemolizės, padidėjusio kepenų fermentų kiekio kraujo serume ir trombocitopenijos sindromas

Dalia Adukauskienė, Venta Vizgirdaitė¹, Kęstutis Rimaitis², Asta Aliuškevičienė²

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika,

¹Kauno medicinos universitetas, ²Kauno medicinos universiteto Anesteziologijos klinika

Raktažodžiai: hemolizės, padidėjusio kepenų fermentų kiekio kraujo serume ir trombocitopenijos sindromas, nėštumo patologija, preeklampsija.

Santrauka. Hemolizės, padidėjusio kepenų fermentų kiekio kraujo serume ir trombocitopenijos sindromas – tai sunki, gyvybei pavojinga nėštumo patologija, kuri pasitaiko 0,2–0,8 proc. visu nėštumų ir būna maždaug 10 proc. (2–20 proc.) nėštumų, kurie yra komplikuoti sunkios preeklampsijos. Šis sindromas dažniausiai prasideda 7–9 nėštumo mėnesiais nėščiosioms, sergančioms preeklampsija, nedidelei daliai – 4–6 nėštumo mėnesiais ir tik retais atvejais šis sindromas nustatomas per 48–72 val. po gimdymo. Diagnostika sudėtinga, nes specifinių klinikinių požymių nėra, todėl šį sindromą galima supainioti su tokiomis patologinėmis būklėmis, kaip ūminė riebalinė nėščiųjų hepatozė, idiopatinė trombocitopenija, hemolitinis ureminis sindromas, apendicitas ir kt. Pacientės, kurioms įtariamas hemolizės, padidėjusio kepenų fermentų kiekio kraujo serume ir trombocitopenijos sindromas, turėtų būti gydomos tretinio lygio ligoninėje, kur būtų galima užtikrinti tinkamą diagnostiką ir multidisciplininę pagalbą nėščiajai bei vaisiui. Kai sindromas buvo pirmą kartą apibrėžtas, L. Weinstain rekomendavo skubų gimdymą kaip vienintelį gydymo būdą. Vėliau atlikti tyrimai parodė, kad sergamumas ir mirštamumas nepadidėjo pradėjus šiuo sindromu sergančias pacientes gydyti ir konservatyviai. Todėl dabar daugumos autorių nuomone, gydymo taktika turi būti parenkama atsižvelgiant į nėštumo laikotarpį ir nėščiosios bei vaisiaus būklę.

Įvadas

Pirmasis hemolizės, padidėjusio kepenų fermentų kiekio kraujo serume ir trombocitopenijos sindromą (HELLP) 1982 m. apibrėžė L. Weinstein. Jis aprašė 29 sunkios preeklampsijos/eklampcijos atvejus, kurie komplikavosi hemolize, padidėjusiu kepenų fermentų kiekiu kraujo serume ir trombocitopenija (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome – HELLP syndrome*) (1). Dabar HELLP sindromas daugumos autorių laikomas vienu iš sunkios preeklampsijos variantų (2–5), nors pradiniam apibrėžime jį siūlyta laikyti atskira nuo preeklampsijos patologija (1). Taip pat ir B. M. Sibai, nuolat tyrinėjantis ir daugiausia aprašęs HELLP sindromą, pabrėžė, kad 20 proc. nėščiųjų, kurioms diagnozuojamas HELLP sindromas, arterinės hipertenzijos gali nebūti (6), todėl pacientėms, kurioms yra kitų simptomų ir požymių, nors joms ir nebūtų padidėjęs arterinis kraujospūdis (AKS), negalima atmesti HELLP sindromo galimybės. Šio straipsnio tikslas – pateikti šiuolaikinį požiūrį į šį

nelengvai diagnozuojamą, tačiau tiek nėščiajai, tiek ir vaisiui pavojingą klinikinį nėštumo patologijos sindromą skatinant gydytojų budrumą bei gerinant ligos baigtis.

Etiologija ir patogenezė

HELLP sindromo etiologija ir patogenezė iki šiol nėra tiksliai nustatyta. Žinoma, kad antifosfolipidiniai antikūnai susiję su ankstyva HELLP sindromo pradžia ir sunkesne jo eiga. Kiti protrombotiniai šio sindromo patogenezės veiksniai, manoma, gali būti citokinai, kaip tumoro nekrozės faktorius alfa (TNF-alfa), neutrofilų veiklą reguliuojantys veiksniai, V krešumo faktoriaus mutacija, angiotenzinogeno T235 geno variantas, HLA-DR4 antigenas, sumažėjęs C4 komplemento frakcijos kiekis ir kt., tačiau tyrimų duomenys gana prieštaringi (3, 7). Visgi svarbiausias vaidmuo, manoma, tenka endotelio pažeidimui, padidėjusiam kraujagyslių tonusui ir krešumo sutrikimams (2, 7–9).

Manoma, kad HELLP sindromo plėtotėi svarbu,

jog sutrinka trofoblasto skverbimasis į spirales arterijas nėštumo pradžioje, sąlygotas genetinio polinkio, vaisiaus audinių imuninio atmetimo (10), sustiprinantis kraujagyslių reakciją į vazopresines medžiagas (beje, fiziologinio nėštumo metu kraujagyslių reakcija į vazopresines medžiagas mažėja) (7). Dėl išemijos atkrantinčiosios plėvės ląstelės išskiria daugiau interleukinų ir TNF-alfa, kuriems veikiant pasireiškia oksidacinis stresas, pasigamina daugiau laisvųjų radikalų, skatinančių peroksidų ir toksinių radikalų sintezę. Šios medžiagos pažeidžia endotelio ląsteles, aktyvuojami trombocitai, išsiskiria serotoninai, sutrinka tromboksano A, prostaciklino, azoto oksido sintezė (5, 7, 8). Tai visame organizme sukelia vazospazmą, trombocitų agliutinaciją ir agregaciją, padidėjusį jų sunaudojimą organizme, todėl išryškėja trombocitopenija, didina endotelio pažeidimą, organų bei audinių išemiją (2, 7–9). Aktyvuota intravazalinė koaguliacija, fibrino tinklo susidarymas bei kraujagyslių intimos pažeidimas sukelia intravazalinę hemolizę – eritrocitai suyra, praeidami per pažeistas smulkias kraujagysles, fibrino tinklą. Manoma, kad būtent susidariusių mikrotrombų kaupimasis kepenų sinusuose sukelia kraujo tėkmės obstrukciją kepenyse, antrinių hepatocitų pažeidimą, periportinę nekrozę, dėl to didėja kepenų fermentų kiekis kraujo serume (3, 5). Sunkiais atvejais obstrukcija gali sąlygoti hepatomegaliją, subkapsulinę kepenų hematomą, intrahepatinį kraujavimą, kepenų plyšimą (2, 5, 8, 9). Ši hipotezė paaiškina tiesioginį priklausomumą tarp trombocitopenijos ryškumo ir kepenų pažeidimo laipsnio, epigastriumo ir dešiniojo viršutinio pilvo kvadranto skausmo (11).

Nedidelė tyrėjų dalis teigia, kad pirminė HELLP sindromo priežastis – diseminuota intravazalinė koaguliacija (DIK) (6, 8). Visgi daugumai pacienčių nenustatoma koaguliacinės sistemos sutrikimų, o DIK joms dažniausiai būna jau esant sunkiam HELLP sindromui. Todėl dauguma autorių mano, jog visos pacientės, susirgusios HELLP sindromu, turėjo slaptą koagulopatiją (2–4, 8, 12), tačiau ją paprastai sunku nustatyti.

Epidemiologija

HELLP sindromas pasitaiko 0,2–0,8 proc. visų nėštumų ir būna maždaug 10 proc. (2–20 proc.) nėštumų, kurie komplikuoti dėl sunkios preeklampsijos (2, 7, 9, 13). Jis dažniausiai nustatomas 7–9 nėštumo mėnesiais nėščiosioms, sergančioms preeklampsija, nedidelei daliai – 4–6 nėštumo mėnesiais ir tik retais atvejais HELLP sindromas pasireiškia praėjus keletui valandų (iki 48–72 val.) po gimdymo, nors klinika gali išryškėti ir po septynių dienų (2–4, 6, 9). Vidutinis gestacinis amžius HELLP sindromo atveju – 32 savaitės (5).

Rizikos veiksniai

Dažniausiai minimi rizikos veiksniai yra baltoji rasė, diastolinis kraujo spaudimas didesnis nei 100 mmHg, pirmasis nėštumas, nėščioji vyresnė kaip 25 metų, daugiavaisis nėštumas, nėštumas po buvusio HELLP sindromo, nepalanki akušerinė anamnezė (buvusi bloga nėštumo baigtis, cukrinis diabetas, lėtinė hipertenzija) (2–4, 6, 9).

Klinika

HELLP sindromu sergančiųjų klinika gali būti labai įvairi. Daugelio ligonių skundai nespecifiniai, jų gali būti ir labai nedaug, todėl vien klinikiniu tyrimu nustatyti ligą sunku (4). Daugumai pacienčių prieš keletą dienų sustiprėja bendras negalavimas, silpnumas (90 proc.) (2, 6, 9). Kiti skundai: skausmas epigastriumo ar dešiniojo viršutinio pilvo kvadranto srityje (65–90 proc.), pykinimas ir (ar) vėmimas (30–50 proc.), edema (60 proc.), galvos skausmas (31 proc.) ir nespecifiniai, į virusinę infekciją panašūs skundai (2, 4, 6). Labai retais atvejais (5 proc.) gali išryškėti gelta – sunkios ligos eigos požymis (4, 6, 9). Objektyvaus tyrimo metu patologinių pokyčių gali ir nebūti, visgi dešiniojo viršutinio pilvo kvadranto skausmingumas būdingas 90 proc. HELLP sindromu sergančių moterų (2, 4, 6).

Generalizuota audinių edema nėra informatyvus požymis, nes apie 30 proc. atvejų ji būna ir normalių nėštumų metu (2, 9). Proteinurijos gali nebūti arba ji būna nedidelė (13, 9). B. M. Sibai (1993) pabrėžė, kad 20 proc. nėščiųjų, kurioms diagnozuojamas HELLP sindromas, arterinės hipertenzijos gali nebūti, 30 proc. – nedidelė, 50 proc. – sunki (6). Todėl bet kuriai nėščiai moteriai, kuriai įtariama sunki preeklampsija ar atsiranda panašių simptomų, nors joms ir būtų nepadidėjęs AKS ir nebūtų proteinurijos, negalima atmesti HELLP sindromo. Tokioms moterims turėtų būti atlikti bent minimalūs tyrimai: bendras kraujo vaizdas, trombocitų skaičius ir kepenų fermentai (2, 6, 9, 13).

Diagnostika

Anksčiau buvę HELLP sindromo diagnostikos kriterijai dėl galimos klinikos įvairovės buvo mažai apibrėžti, tai labai sunkino diagnostiką. Dabar diagnozuojant HELLP sindromą, daugumos autorių taikomi nauji kriterijai, pasiūlyti B. M. Sibai (1990), apimantys specifinius laboratorinių tyrimų pokyčius (hemolizinę anemiją, padidėjusius kepenų fermentus, trombocitopeniją) (1 lentelė) (2–4, 8).

Visų HELLP sindromu sergančiųjų skirtingo laipsnio anemija yra mikroangiopatinė hemolizinė anemija: kraujyje matomi pažeisti eritrocitai, šistocitai ir sfero-

1 lentelė. HELLP sindromo laboratoriniai diagnostiniai kriterijai

| Diagnostiniai kriterijai | Pgl. B. M. Sibai (8) | Pgl. M. Waterstone (29) | Pgl. R. Nadišauskienė, D. Simanavičiūtė (7) |
|--|----------------------|-------------------------|---|
| <i>Hemolizė</i> hemolizinei anemijai būdingi pokyčiai periferinio kraujo tyrime | + | + | + |
| LDH (V/l) | >600 | | |
| Bilirubinas (μmol/l) | >20,5 | >20,5 | |
| <i>Padidėjęs kepenų fermentų kiekis</i> | | | |
| AST (V/l) | >70 | >70 | >40 |
| ALT (V/l) | | >70 | >40 |
| LDH (V/l) | >600 | >600 | |
| <i>Trombocitopenija</i> Trombocitų ($\times 10^9/l$) | <100 | | < 100 |

AST – asparagino aminotransferazė, ALT – alanino aminotransferazė, LDH – laktatdehidrogenazė.

citai (2, 7). Dėl šios hemolizės gali labai sumažėti hematokritas. Klaidingai manant, jog hematokritas sumažėjo dėl kraujavimo gimdymo ar laikotarpiu po gimdymo, gali būti daroma operacija, dėl kurios labai padidėja nėščiųjų mirtingumas (4). Dažnai pirmiau nei hematokritas sumažėja serumo haptoglobino kiekis, nes, yrant eritrocitams, atsipalaidavęs hemoglobinas jungiasi su haptoglobinu ir šio kiekis mažėja (14). Vykstant hemolizei, kraujo serume padidėja laktatdehidrogenazės (>600 V/l) bei bilirubino (>20,5 μmol/l), labiausiai netiesioginio bilirubino (3, 8).

Dar viena HELLP sindromo sudedamųjų dalių – padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujo serume. Nustatyta, kad kuo kepenų fermentų daugiau, tuo liga sunkesnė. Histologinio kepenų tyrimo metu gali būti matomi nedideli hemoragijų ploteliai kepenyse, fibrino nuosėdos, greta esančių hepatocitų degeneracija, nedideli kepenų parenchimos nekrozės ploteliai. Šie pokyčiai skiriasi nuo žaibinio hepatito ar riebalinės nėščiųjų hepatozės, tačiau kepenų biopsija sergančiosioms HELLP sindromu nerekomenduojama dėl galimo perfuzinio kraujavimo ir dėl to, kad nėra koreliacijos tarp laboratorinių ir kepenų biopsijos metu randamų pokyčių sunkumo (3, 4).

Trombocitopenija šio sindromo metu, atrodo, yra unikali koagulopatija, skirtinga nuo DIK: trombocitų skaičius gali sumažėti $<20 \times 10^9/l$, tačiau kiti krešumo rodikliai, kaip fibrinogeno kiekis, protrombino indeksas (SPA), dalinis aktyvintas tromboplastino laikas (DATL) išlieka nepakitę (4, 9).

Nustatyta, kad teigiamas D-dimerų tyrimas sergančiosioms preeklampsija turi prognostinę reikšmę

HELLP sindromui. Jų padidėjimas gali būti aptinkamas, jau esant subklinicinei koagulopatijai, kai kiti krešumo rodikliai dar normalūs (12, 9).

Kartais dėl masyvaus kepenų pažeidimo gali būti sunkiai koreguojama hipoglikemija. Ji yra blogos prognozės požymis (4).

Diferencinė diagnostika

HELLP sindromą galima lengvai supainioti su daugybe kitų patologijų, ypač jei AKS nepadidėjęs (6). Svarbu sugebėti atskirti jį nuo kitų būklių, kurių metu taip pat gali būti panašūs į HELLP sindromą simptomai: ūminės riebalinės nėščiųjų hepatozės, apendicito, hemoraginio smegenų infarkto, necukrinio diabeto, tulžies pūslės ligų, gastroenterito, glomerulonefrito, hemolizinio ureminio sindromo, nėščiųjų pykinimo sindromo, idiopatinės trombocitopenijos, pankreatito, pielonefrito, sisteminės raudonosios vilkligės, trombofilijos, trombozinės trombocitopeninės purpuros, virusinio (ir herpetinio) hepatito ir kt. (2, 9, 13, 14).

Dažniausiai HELLP sindromas gali būti supainiotas su ūmine riebaline nėščiųjų hepatoze ir trombozine trombocitopenine purpura / hemoliziniu ureminiu sindromu (TTP/HUS). Šios trys būklės diferencijuojamos labiausiai atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčius (2 lentelė) (2).

Klasifikacija

HELLP sindromas klasifikuojamas dvejopai.

Pagal randamus patologinius pokyčius skirstomas į dalinį (viena ar dvi sudedamosios dalys) ir

2 lentelė. Laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai sergant HELLP sindromu

| Rodmenys | HELLP | TTP/HUS | ŪRNH |
|-------------------|--|-------------------|--|
| Amoniakas | norma | norma | padidėja |
| Anemija | yra | sunki | nėra |
| Antitrombinas III | norma ar sumažėja | norma | visada sumažėja |
| AST(GOT) | padidėja | dažniausiai norma | padidėja |
| Bilirubinas | padidėja, labiausiai netiesioginio bilirubino sąskaita | padidėja | padidėja, labiausiai tiesioginio bilirubino sąskaita |
| Kreatininas | norma ar padidėja | labai padidėja | labai padidėja |
| Fibrinogenas | norma | norma | visada sumažėja |
| Gliukozė | norma | norma | sumažėja |
| Hipertenzija | yra | gali būti | gali būti |
| LDH | padidėja | labai padidėja | padidėja |
| Proteinurija | yra | gali būti | gali būti |
| Trombocitopenija | didelė | yra | gali būti |

TTP – trombozinė trombocitopeninė purpura, HUS – hemolitinis ureminis sindromas, ŪRNH – ūminė riebalinė nėščiąjų hepatozė.

visišką HELLP sindromą (nustatomi visi trys požymiai: hemolizė, padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujo serume ir trombocitopenija) (9, 15). Sergančiosioms visišku HELLP sindromu yra didesnė tikimybė, kad bus komplikacijų, tarp jų ir DIK, palyginti su tomis, kurios serga daliniu, todėl visišku HELLP sindromu sergančios nėščiosios gimdyti turėtų per pirmąsias 48 valandas nustačius šią būklę, o sergančias daliniu galima bandyti gydyti konservatyviai (15).

Pagal trombocitų skaičių galima įvertinti HELLP sindromo laipsnį: I° – trombocitų $<50 \times 10^9/l$; II° – trombocitų $50-100 \times 10^9/l$; III° – trombocitų $>100 \times 10^9/l$ (9, 16). Sergančiųjų I° HELLP sindromu ligos eiga sunkesnė, o mirštamumas didesnis palyginus su tu, kurios serga II° ar III° HELLP sindromu (6).

Gydymo taktika

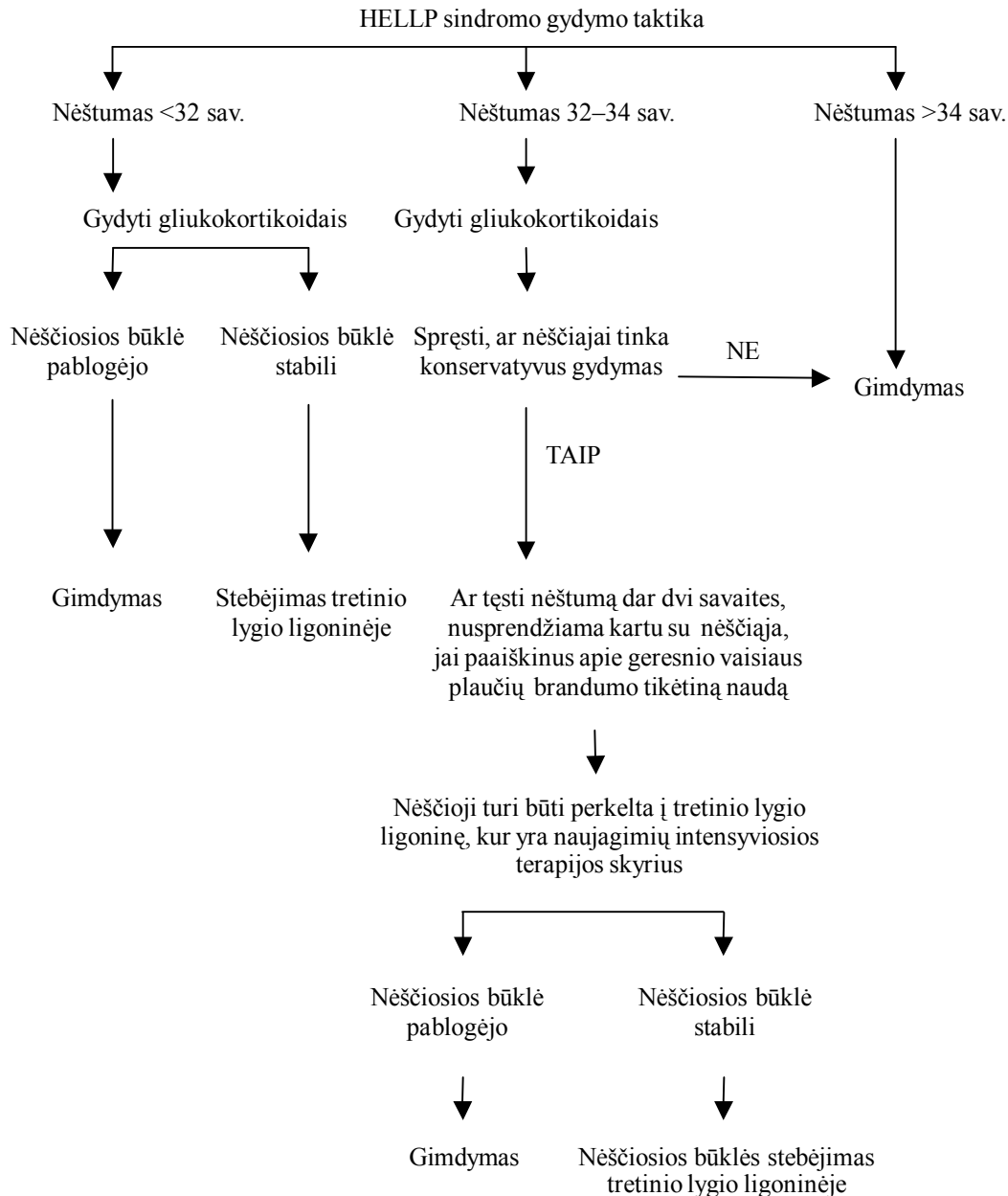
Pirmą kartą apibrėžęs sindromą, jo gydymui L. Weinstein rekomendavo skubų gimdymą (1). Vėliau atlikti tyrimai parodė, kad sergamumas ir mirštamumas nepadidėjo, pradėjus HELLP sindromu sergančias pacientes gydyti ir konservatyviai (17). Todėl pacientės, kurioms diagnozuotas HELLP sindromas, turėtų būti gydomos tretinio lygio ligoninėje, kur galima užtikrinti multidisciplininę pagalbą nėščiajai ir vaisiui (2, 18). Dabar vyrauja nuomonė, kad gydymo taktika turi būti pasirenkama atsižvelgiant į esamą nėštumo laikotarpį, nėščiosios bei vaisiaus būklę (2, 5, 9, 18).

Dauguma autorių nėščiosioms, sergančioms HELLP sindromu, kai nėštumas daugiau kaip 34 savaitės, reko-

menduoja gimdymą (2, 5, 17, 18).

B. M. Sibai (1996) rekomenduojama gydymo taktika (17) pateikiama paveiksle. Kai nėštumas mažiau kaip 34 savaitės, duodama gliukokortikoidų vaisiaus plaučiams brandinti. Pacientę galima gydyti konservatyviai, kai AKS pavyksta palaikyti $<160/110$ mmHg, koregavus skysčių balansą, išnyksta oligurija ir kai, esant padidėjusiam kepenų fermentų kiekiui kraujo serume, neskauda dešiniojo viršutiniojo pilvo kvadranto ar epigastriumo srities (9, 17). 1994 m. gydydamas konservatyviai (lovos režimas, skysčių balanso korekcija, nuolatinis nėščiosios būklės stebėjimas) B. M. Sibai mažiau kaip 32 savaitių nėštumą vidutiniškai pratęsė apie 15 dienų. Taip sumažėjo naujagimių gydymo trukmė neonatologijos intensyviosios terapijos skyriuje bei nekrotizuojančio enterokolito ir respiracinio distreso sindromo (RDS) atvejų (18).

Vėliau atliktais multicentriniais tyrimais įrodyta, kad gydymas gliukokortikoidais, cirkuliuojančio kraujo tūrio didinimas, plazmaferezė ir antitrombozinės medžiagos, siekiant prailginti nėštumo trukmę, efektyvumas abejotinas (2, 19, 20). Kad, gydant gliukokortikoidais, galima pagerinti nėščiosios būklę, įrodymų nedaug (2, 20). J. M. O'Brien ir jo kolegų tyrimas parodė gliukokortikoidų efektyvumą vaisiaus plaučių brandinimui, trombocitų skaičiaus mažėjimo ir kepenų fermentų pataloginių pokyčių stabdymui (20). Rekomenduojama skirti deksametazono 10 mg kas 12 val. į veną. Taip saugiau nėščiąją perkelti į tretinio lygio centrą, be to, brandinami vaisiaus plaučiai (2, 8, 9, 20). Tačiau, pasirinkus konservatyvią taktiką, labai didėja



Pav. B. M. Sibai siūloma taktika diagnozavus HELLP sindromą (17)

tokių komplikacijų, kaip priešlaikinio placentos atsidalijimo, plaučių edemos, RDS, kepenų hematomos plyšimo, ūminio inkstų nepakankamumo, DIK, eklampsijos, intracerebrinės hemoragijos ir net nėščiosios mirties rizika. Todėl J. M. O'Brien nuomone, delsimas ilgiau nei 48 val. po gliukokortikoidų vartojimo nepateisinamas dėl didėjančios grėsmės nėščiosios gyvybei, kai galima nauda vaisiui – tik nežymi (19, 20).

Sergančiosioms HELLP sindromu, nepaisant to, yra hipertenzija, ar ne, turėtų būti profilaktiškai gydomos magnio sulfatu, kad būtų išvengta traukulių priepuolių (4, 7). Iškart į veną suleidžiama 4–6 g (25 proc. 16–24 ml) $MgSO_4$ tirpalo, vėliau palaikomoji infuzija

apie 1–2 g per 1 val. (5 g, t. y. 20 ml $MgSO_4$ 25 proc. tirpalo praskiedžiama 500 ml izotoninio tirpalo, lašinama 100–200 ml/val. greičiu), kartu būtina stebėti kvėpavimo dažnį, girdelių sausgyslių refleksus, šlapimo išsiskyrimą, esant oligurijai, dozę reikia titruoti atsižvelgiant į magnio kiekį kraujyje (terapinis magnio jonų kiekis serume – 2–5 mmol/l) (7). Gydymas tęsiamas dar 24 val. po gimdymo ar po paskutinio traukulių priepuolio. Atsiradus perdozavimo požymių, t. y. išnykus girdelių refleksams, kvėpavimui, nutraukti $MgSO_4$ tirpalo infuziją, į veną suleisti 10–20 ml kalčio gliukonato 10 proc. tirpalo (2, 7, 9).

Esant hipertenzijai ir lašinant $MgSO_4$, jei AKS

išlieka $>160/110$ mmHg, skiriamas antihipertenzinis gydymas. Tikslas – palaikyti diastolinį kraujo spaudimą $90\text{--}100$ mmHg (2, 7, 9). Tai sumažina nėščiosios intracerebrinės hemoragijos, priešlaikinio placentos atsidalijimo riziką (4). Dažniausiai nėščiosioms rekomenduojami medikamentai: metildopa, hidralazinas, labetalolis, nifedipinas, hipertenzinei krizei – nitroglicerinas, natrio nitroprusidas (2, 4, 7, 9, 17).

Retais atvejais, išsivysčius sunkiai hemolizinei anemijai (kai hematokritas <25 proc.), reikėtų eritrocitų masės perpilimo, tačiau hemolizė gali užsitęsti ir po to (2). Šviežiai šaldyta plazma tinka, tik jei atsiranda kraujavimo požymių (4). Trombocitų transfuzija dažniausiai neskiriama, jei trombocitų $>20 \times 10^9/l$ (4, 9). Tačiau jei planuojamas chirurginis gydymas ir trombocitų $<50 \times 10^9/l$, prieš operaciją reikėtų perpilti 5–10 vienetų trombocitų masės. Visgi poveikis būna tik laikinas, nes perpilti trombocitai labai greitai suyra (2, 9, 21).

Gimdymas

HELLP sindromu sergančioms nėščiosioms, kurių gimdos kaklelis pakankamai subrendęs, ypač jei jos atvyksta prasidėjus gimdymui, leidžiama gimdyti. Neprasidėjus gimdymo veiklai, ji gali būti sužadinama oksitocinu ar prostaglandiniais (2, 7, 18). Cezario pjūvio operacija nebūtina, o kai kuriais atvejais – net žalinga, todėl daroma tik esant indikacijų: kai gimdos kaklelis nesubrendęs, nėštumas mažiau nei 32 savaitės, sunki HELLP sindromo eiga, komplikuota DIK ir kt. (2, 8). Natūraliais takais gali gimdyti nėščiosios, sergančios lengvu ar vidutinio sunkumo HELLP sindromu, kurių būklė stabili, pakankamai subrendęs gimdos kaklelis, nėštumas daugiau kaip 32 savaitės ir nėra kitų kontraindikacijų (2, 7–9).

Nuspręsti, ar daryti cezario pjūvio operaciją, reikia tik įvertinus visas galimas nepageidaujamas pasekmes. Jei trombocitų $<50 \times 10^9/l$, prieš operaciją reikėtų perpilti 5–10 vienetų trombocitų masės, tačiau poveikis būna tik laikinas, nes perpilti trombocitai labai greitai suyra. Be to, svarbu dreuoti subfascijinį tarpą ir (ar) poodį, nes tikėtina, kad dėl koagulopatijos gali kraujuoti (2, 9, 21). R. Briggs ir kolegos nustatė, kad nėra statistiškai reikšmingo skirtumo vertinant pooperacinės žaizdos komplikacijas priklausomai nuo to, koks buvo parinktas pjūvis, pirminis žaizdos užsiuvimas, todėl tinkamiausią operacinį pjūvį gali parinkti operuojantis chirurgas (22).

Anestezijos parinkimo aspektai

Optimalus gimdymo skausmo malšinimas pacientėms, sergančioms HELLP sindromu, turėtų būti aptartas dalyvaujant akušeriui ir anesteziologui. Ar reika-

linga epidurinė anestezija sprendžia anesteziologas, visgi regioninės anestezijos reikėtų vengti ir geriau rinktis bendrąją, kai trombocitopenija yra $<100 \times 10^9/l$, pakitę krešumo rodikliai, ilgesnis kraujavimo laikas (2, 9, 23). J. M. O'Brien įrodė, kad, vartojant gliukokortikoidus prieš operaciją, sumažėja trombocitopenija, todėl atsiranda galimybė rinktis regioninę anesteziją (19, 20). Anesteziologas turėtų stebėti sergančiųjų HELLP sindromu trombocitų skaičiaus pokyčius, ar nesiplėtoja kvėpavimo takų edema, įvertinti galimus trachėjos intubacijos ir ekstubacijos sunkumus (2). Skausmui malšinti tinka ir intraveniniai analgetikai (9). Vietinė infiltracinė analgezija taip pat tinka gimdymui natūraliais takais ir kai reikia susiūti tarpvietės plyšimus. *N. pudendus* blokadų reikėtų vengti dėl to, kad galima nepastebėti kraujavimo į šią sritį (2, 3).

Taktika po gimdymo

Pacienčių priežiūra po gimdymo – tai intensyvus stebėjimas mažiausiai 48 val. po gimdymo (2, 4, 6, 16): hemodinamikos korekcija (2, 6, 7), po cezario pjūvio operacijos – pooperacinis kraujo perpilimas, jei reikia (2, 7–9), intraveninė magnio sulfato infuzija (gydymas tęsiamas 24 val. po gimdymo ar po paskutinio traukulių priepuolio) (7).

Atliktais nedideliais tyrimais įrodyta, kad laboratorinių tyrimų duomenys laikotarpiu po gimdymo greičiau normalizuojasi, jei pacientė gydyta gliukokortikoidais ir plazmafereze (2, 9, 24).

Komplikacijos

Viena iš gyvybei pavojingų HELLP sindromo komplikacijų – subkapsulinė kepenų hematoma. Dažniausiai būna *n. phrenicus* dirginimui būdinga klinika: skausmas plinta į petį, širdies plėvę, pilvaplėvę, pleurą, tulžies pūslę, stemplę, gali išryškėti pilvaplėvės dirginimo požymiai, hepatomegalija. Diagnozė patvirtinama ultragarso, magnetinio rezonanso ar kompiuterinės tomografijos tyrimų duomenimis (2, 6, 9). Konservatyvi gydymo taktika pasirenkama hemodinamiškai stabilioms pacientėms, kai nėra kepenų kapsulės plyšimo: skiriamas nuolatinis bendros būklės, hematomos, krešumo sistemos stebėjimas, simptominis gydymas (2). Jei pacientė tampa hemodinamiškai dekompenzuota, turėtų būti įtartas subkapsulinės kepenų hematomos plyšimas. Tokiu atveju reikalinga skubi chirurginė intervencija, nes kepenų hematomos plyšimas ir galimas hemoraginis šokas yra gyvybinė skubios chirurginės pagalbos indikacija. Esant tokiai situacijai, reikia daugelio specialistų bendradarbiavimo: bendrųjų chirurgų, angiochirurgų, transfuzio-

logo ir kt. Plyšta dažniausiai dešinioji kepenų skiltis. Net skubios intervencijos atveju nėščiosios ir vaisiaus mirštamumas didesnis kaip 50 proc. (2, 6). Plyšus subkapsulinei kepenų hematoma, rekomenduojama tamponuoti ir drenuoti. L. G. Smith apžvalgos duomenimis, taikant tamponavimą ir drenažą, išgyveno 82 proc. pacienčių, o taikant kepenų lobektomiją išgyveno tik 25 proc. pacienčių, kurioms plyšo kepenų hematoma (25).

Kitos dažniausiai minimos HELLP sindromo komplikacijos yra DIK, prieššlaikinė placentos atšoka, plaučių edema, RDS, ūminis inkstų nepakankamumas, eklampsija, intracerebrinė hemoragija (2, 5, 6, 8, 9, 16, 19, 20). Dėl šių gyvybei pavojingų būklių visos HELLP sindromu sergančios nėščiosios turi būti gydomos tretinio lygio paslaugas teikiančiose ligoninėse, kuriose galima užtikrinti tinkamą diagnostiką ir skubią pagalbą nėščiajai bei vaisiui.

Prognozė

Nėščiųjų mirštamumas siekia apie 1,1–3,3 proc. (6, 9). Perinatalinis mirtingumas šiuo metu – apie 9,4–16,2 proc., ir jis tiesiogiai priklauso nuo nėščiosios ligos sunkumo (3, 4, 9, 13, 26). 60 proc. vaisių miršta gimdoje (13). 30 proc. naujagimių yra neišnešioti, 25 proc. jų taip pat nustatoma trombocitopenija (5). Pagrindinės didelio perinatalinio mirtingumo priežastys yra prieššlaikinė placentos atšoka, intrauterinė asfiksija, neišnešiotumas, RDS (4, 5, 13).

19–27 proc. nėščiųjų, kurios sirgo HELLP sindromu, tikėtina, kad juo sirgs ir kito nėštumo metu (9, 21). 43 proc. tikėtina, kad kito nėštumo metu bus preeklampsija (9, 21). Sergančioms I° HELLP sindromu yra didžiausia HELLP pasikartojimo rizika (6, 21).

Profilaktika

R. J. Levino dvigubai aklo, randomizuoto kontrolinio tyrimo duomenimis, kalcio vartojimas, siekiant išvengti sunkios preeklampsijos, neveiksmingas (27).

A. Coomarasamy atliktos naujausių tyrimų apžvalgos duomenimis, mažų dozių acetilsalicilo rūgštis (aspirinas) moterims, kurioms yra didelė preeklampsijos rizika (buvusi preeklampsija, inkstų ligos, lėtinė hipertenzija, cukrinis diabetas), 15 proc. sumažino preeklampsijos, 14 proc. – perinatalinio mirtingumo tikimybę. Visgi mažos rizikos grupės nėščiosioms (neturinčioms minėtų didelės rizikos grupės požymių) veiksmingų profilaktikos priemonių nenustatyta (7, 28). Todėl ir HELLP sindromo, pasitaikančio sergančiosioms sunkia preeklampsija, ir daugumos autorių laikomo vieno jos variantų, profilaktikos problema neišspręsta. Taigi preeklampsiją ir HELLP sindromą anksti diagnozuoti ir taikyti priemones, kurios apsaugotų nuo ligos progresavimo į gyvybei pavojingą etapą, galima tik dėmesingai vertinant visų nėščiųjų būklę bei tyrimų duomenis.

Apibendrinimas

HELLP (hemolizės, padidėjusio kepenų fermentų kiekio kraujo serume ir trombocitopenijos) sindromas – tai sunki gyvybei pavojinga nėštumo patologija. Šis sindromas dažniausiai prasideda 7–9 nėštumo mėnesiais nėščiosioms, sergančioms preeklampsija. Diagnostika sudėtinga, nes specifinių klinikinių požymių nėra, 20 proc. nėščiųjų, kurioms diagnozuojamas HELLP sindromas, arterinės hipertenzijos gali nebūti. Dažniausios HELLP sindromo komplikacijos yra DIK, prieššlaikinė placentos atšoka, plaučių edema, RDS, ūminis inkstų nepakankamumas, eklampsija, intracerebrinė hemoragija, subkapsulinė kepenų hematoma, todėl pacientės, kurioms įtariamas HELLP sindromas, turėtų būti gydomos tretinio lygio ligoninėje, kur būtų galima užtikrinti tinkamą diagnostiką ir multidisciplininę pagalbą nėščiajai ir vaisiui. Labai svarbu anksti diagnozuoti šį sindromą ir taikyti priemones, kurios apsaugotų nuo ligos progresavimo į gyvybei pavojingą etapą, – tai galima tik dėmesingai vertinant visų nėščiųjų būklę ir tyrimų duomenis.

Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome

Dalia Adukauskienė, Venta Vizgirdaitė¹, Kęstutis Rimaitis², Asta Aliuškevičienė²

Clinic of Intensive Care, Kaunas University of Medicine,

¹*Kaunas University of Medicine,* ²*Clinic of Anesthesiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania*

Key words: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, pregnancy pathology, preeclampsia.

Summary. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome is a severe, life-threatening pregnancy pathology, which occurs in 0.2–0.8% of all pregnancies, and approximately 10% (2–20%) of pregnancies are complicated with severe preeclampsia. This syndrome usually develops in the third trimester of pregnancy in preeclamptic patients, sometimes it occurs in the second trimester of pregnancy, and

very rarely HELLP syndrome may develop within 48–72 hours after delivery. Diagnosis is complicated as there are no specific clinical signs, therefore, this syndrome may be confused with other pathologies like acute fatty liver of pregnancy, idiopathic thrombocytopenia, hemolytic uremic syndrome, appendicitis, and etc. The patients with HELLP syndrome should be treated in the tertiary care hospital, where appropriate diagnostics and multidisciplinary help for mother and fetus can be assured. When the syndrome was described for the first time, L. Weinstein recommended prompt delivery as the only possible treatment. Current studies show that conservative treatment of patients with HELLP syndrome is safe, without an increase in morbidity and mortality. That is why now many authors agree that treatment approach should be based on the estimated gestational age and the condition of the mother and fetus.

Correspondence to V. Vizgirdaitė, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania
E-mail: ventavzgrd@yahoo.com

Literatūra

- 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.
- Scott JR, Gibbs RS, Korlan BY, Hankey AF. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 9th ed. 2003;16:263-6.
- Fox H, Nells M. *Obstetrical and gynecological pathology*. 5th ed. 2003;45(2):1475-6.
- O'Hara MP. HELLP syndrome: recognition and perinatal management. *Am Family Physician* 1999;60:829-39.
- Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome – a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count – complicating preeclampsia/eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1991;36:95-102.
- Sibai BM, Radman MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
- Nadišauskienė R, Simanavičiūtė D. Hipertenzinės būklės nėštumo metu. (Hypertensive states in pregnancy.) In: Nadišauskienė R. *Nėštumo patologija. (Pregnancy pathology.)* Kaunas; 2005. p. 57-67.
- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:311-6.
- Adukauskienė D. HELLP sindromas. (HELLP syndrome.) In: *Reanimacija ir intensyvioji terapija nėštumo metu (konferencijos medžiaga). (Reanimation and intensive care in pregnancy (conference material).)* Kaunas; 2004. p. 27-32.
- Department of Health. *Report on confidential enquiries into maternal deaths in UK. 1988–1990*. London: DoH; 1994. p. 22-3.
- Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert GM, et al. Thrombocytopenia in pre-eclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:1-7.
- Neiger R, Trofatter MO, Trofatter KF Jr. D-dimer test for early detection of HELLP syndrome. *South Med J* 1995;88:416-9.
- Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996;80:1167-87.
- Schroder W, Heyl W. HELLP syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993;20:88-94.
- Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:460-4.
- Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG Jr, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990;76(5 Pt 1):737-41.
- Sibai BM, Frangieh AY. Management of severe preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8:110-3.
- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22.
- O'Brien JM, Shumate SA, et al. Maternal benefit of corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:475-9.
- O'Brien JM, Milligan DA, Benton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:921-4.
- Sullivan CA, Magann EF, Perry KG Jr, Roberts WE, Blake PG, Martin JN Jr. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:940-3.
- Briggs R, Chary RS, Mercer B, et al. Postoperative incision complications after caesarean section in patients with antepartum syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): does delayed primary closure make difference? *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:893-6.
- Portis R, Jacobs MA, Skerman JH, Skerman EB. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) pathophysiology and anesthetic considerations. *AANA J* 1997;65:37-47.
- Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN Jr. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1148-53.
- Smith LG, Moise KJ, Dildy GA, Carpenter KJ. Spontaneous rupture of liver during pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol* 1991;77:171-5.
- Baliutavičienė DK. HELLP syndrome – a rare form of severe preeclampsia. *Lietuvos akušerija ir ginekologija* 2005;7(1):36-7.
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76.
- Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systemic review. *Obstet Gynecol* 2003;101:1319-32.
- Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case control study. *BMJ* 2001;322:1089-94.

*Straipsnis gautas 2006 02 27, priimtas 2006 04 28
Received 27 February 2006, accepted 28 April 2006*