

## HELLP syndróm – diagnostika a liečba (odporúčaný postup)

Peter Kaščák, Miroslav Korbel, Bianka Némethová, Pavol Janáč, Monika Dugátová, Jozef Záhumenský

HELLP syndróm je vzácna, ale závažná komplikácia tehotnosti, ktorá zhoršuje perinatálnu i materskú morbiditu a mortalitu. Predikcia ochorenia je takmer nemožná. Diagnóza sa stanoví na základe klinických príznakov a laboratórnych parametrov. Kausálnou liečbou je ukončenie tehotnosti. Včasná diagnostika a správna liečba ochorenia môže prognózu matky a dieťaťa výrazne zlepšiť. V článku je prezentovaná etiopatogenéza, klasifikácia, diagnostika, klinické príznaky, liečba, prognóza a odporúčané postupy manažmentu HELLP syndrómu.

Kľúčové slová: HELLP syndróm, hemolýza, pečeňové testy, trombocytopenia

### HELLP syndrome – diagnosis and therapy (guidelines)

HELLP syndrome is a rare but serious complication of pregnancy, aggravates perinatal and maternal morbidity and mortality. Disease prediction is almost impossible. Diagnosis is based on the clinical signs and laboratory parameters. Pregnancy termination is a causal therapy. Early diagnosis and adequate therapy of illness greatly improved the prognosis for the mother and her child. Aetiopathogenesis, classification, diagnosis, clinical signs, therapy, prognosis and guidelines of HELLP syndrome are presented in this article.

Keywords: HELLP syndrome, haemolysis, liver enzymes, low platelet counts

Gynekol. prax 2017; 15 (3): 157-161

### Úvod

HELLP syndróm (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet counts) prvýkrát definoval Weinstein v r. 1982<sup>(1)</sup>. Väčšina autorov ho považuje za ťažkú formu preeklampsie, iní za samostatné ochorenie. Hypertenzia nemusí byť prítomná u všetkých pacientok s HELLP syndrómom. Vo Weinsteinovej práci sa diastolický tlak vyšší ako 110 mmHg vyskytol len u 67 % pacientok. V publikácii Sibaja bol tlak > 160/110 mmHg len u 15 % prípadov a tlak medzi 140/90 – 160/110 mmHg iba u 25 % prípadov<sup>(2)</sup>. Proteinúriu nemusí mať približne 20 % pacientok s HELLP syndrómom<sup>(3,4)</sup>. Patogenéza HELLP syndrómu nie je jednoznačne vysvetlená. Predpokladá sa, že pri HELLP syndróme ide skôr o imunitnú reakciu typu *allograf rejection*, pričom pri preeklampsii je hlavným mechanizmom intervilóznou hypoxia, zvýšená koncentrácia voľných radikálov, a tým spôsobená placentárna insuficiencia<sup>(3)</sup>. Pri preeklampsii, ale aj HELLP syndróme môže ísť o defekt implantácie trofoblastu v stene maternice, ktorý vedie k poruche placentácie. Do systémovej cirkulácie sa uvoľňujú vazoaktívne substancie, ktoré spôsobujú poškodenie rôznych orgánov. Cirkulujúce látky reaktívnych metabolitov kyslíka sú vyššie u pacientok s HELLP syndrómom, čo je dôkaz vyššej aktivity metabolizmu, imunitného systému a endotelového poškodenia. Pri dysfunkčnom endoteli vzniká porušená rovnováha medzi vazodilatačnými substanciami, najmä endotelovým prostacyklínom PGI<sub>2</sub> a vazokonstrikčným tromboxanom TXA<sub>2</sub>. Pod vplyvom prevahy vazokonstriktorov vznikajú segmentálne vazospazmy, stúpa periférna vaskulárna rezistencia, dochádza k lézii endotelu a aktivácii intravenózneho zrážania. Je navodená mikroangiopatia a mikroangiopatická hemolýza. Normálna placentácia si vyžaduje apoptózu. Počas tohto procesu sú apoptické častice odstraňované makrofágmi. Excesívna apoptóza pri preeklampsii, HELLP syndróme a nedostatočné odstraňovanie apoptotických častíc stimuluje tvorbu prozápalových cytokínov, ako napr. tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), interferón gama (INF-gama)<sup>(3)</sup>. Prozápalové cytokíny IL-1, -2, -6 aj TNF-alfa, INF-gama a komplementárny

faktor 5a (C5a) môžu indukovať *de novo* syntézu tkanivového faktora (TF) v endotelových bunkách, v leukocytoch a hlavne v monocytoch<sup>(4)</sup>. Pravdepodobne v dôsledku aktivácie koagulácie je asociácia aj s prokoagulačnými poruchami ako mutácia faktora V Leiden a prítomnosť antikardiolipínových protilátok. Genetické pozadie ochorenia je predmetom intenzívneho výskumu<sup>(5)</sup>. HELLP syndróm sa vyskytuje u 0,1 – 0,5 % gravidít a komplikuje asi 3 – 10 % všetkých prípadov preeklampsie. Asi u 70 % prípadov sa vyskytuje medzi 27. – 37. týždňom tehotnosti (t. t.)<sup>(6,7)</sup>. Približne 10 % prípadov sa vyskytne pred 27. t. t. a 20 % po 37. t. t., pričom nie je neobvyklý rozvoj ochorenia po pôrode<sup>(8,9)</sup>. Priemerný vek pacientok je vyšší ako u žien s preeklampiou a v porovnaní s preeklampiou sa častejšie vyskytuje u multipár. Rizikovými faktormi sú i viacplodová tehotnosť, biela rasa, obezita, chronická hypertenzia, diabetes mellitus, autoimunitné ochorenia a predchádzajúca gravidita komplikovaná preeklampiou alebo HELLP syndrómom<sup>(10,11)</sup>. Materská mortalita sa udáva 3 – 20 %, perinatálna 11 – 33 %<sup>(12,13)</sup>. Najčastejšie príčiny mortality sú krvácanie do mozgu, zastavenie obehu, diseminovaná intravaskulárna koagulopatia (DIC), embolizácia do arteria pulmonalis, ruptúra pečene a hepatálne zlyhanie<sup>(13,14)</sup>. Pri adekvátnom manažmente je prognóza väčšinou priaznivá. Ochorenie obvykle nespôsobuje dlhodobé zdravotné ťažkosti<sup>(15)</sup>. O úspešnej liečbe HELLP syndrómu rozhoduje včasná a správna diagnóza, včasné ukončenie tehotnosti a komplexná intenzívna starostlivosť o matku aj novorodenca. Agresívny manažment s intravenóznym podaním dexametazónu a magnézia, antihypertenzív, prípadne krvných derivátov sú spolu s ukončením tehotnosti považované za kľúčové v starostlivosti o tehotnú s HELLP syndrómom. Materská morbidita je vďaka uvedenému manažmentu výrazne pozitívne ovplyvnená. Perinatálna morbidita a mortalita závisia predovšetkým od stupňa prematurity a hypotrofie. Riziko rekurencie HELLP syndrómu sa udáva len 2 – 6 %, stúpa však pri prvom rozvoji ochorenia vo včasných gestačných týždňoch<sup>(16,17)</sup>.

## Klinický obraz

Klinický obraz kolíše od asymptomatického až po závažný priebeh s množstvom symptómov, ktoré sa môžu končiť exitom. Príznaky sú často nešpecifické – nauzea, vracanie, bolesť pod pravým rebrovým oblúkom alebo v oblasti epigastria. Tento „trias“ je najčastejším symptómom ochorenia<sup>(15,16)</sup>. Nauzea a vracanie sú spôsobené pečňovou dysfunkciou, bolesť je zapríčinená zvýšeným napnutím pečňového puzdra, subkapsulárnymi a periportálnymi hemorágiami, ischemickými infarktmi a nekrozou hepatálneho tkaniva. Hypertenzia je dôsledkom sekundárnej vazokonstrikcie<sup>(11)</sup>. Progresia ochorenia je väčšinou rýchla, stav sa typicky zhoršuje v noci<sup>(9)</sup>. Prevažná časť pacientok má typické znaky preeklampsie (hypertenzia a proteínúria). Žltáčka býva prítomná asi u 5 % žien. Niektoré pacientky trpia len nešpecifickým tzv. *flu-like* syndrómom (príznaky podobné ako pri chrípke). V zriedkavých prípadoch, najmä u pacientok s nerozpoznaným HELLP syndrómom, hrozí rozvoj ťažkej DIC so závažnými hemoragickými komplikáciami (subkapsulárne krvácanie a ruptúra pečene, hemoperitoneum s hemoragickým šokom, so sepsou, s obličkovým zlyhaním, krvácanie do mozgu, pľúcny edém a smrť). Infarkt pečene je vzácnou komplikáciou – príznaky sa prejavujú väčšinou až po pôrode horúčkou, leukocytózou a anemizáciou<sup>(13,17)</sup>. Plod je ohrozený prematuritou, intrauterinnou rastovou reštrikciou, abrupciou placenty, intrauterinnou asfyxiou a smrťou<sup>(18)</sup>. Vzhľadom na nešpecifickosť subjektívnych príznakov je u tehotnej s bolesťami v pravom epigastriu nutné vylúčiť alebo potvrdiť HELLP syndróm<sup>(7,18)</sup>. Včasnú stanovenie diagnózy je kľúčové pre zníženie materskej mortality a závažnej morbidity. Z komplikácií sa uvádza výskyt DIC v 21 %, abrupcia placenty v 16 %, renálne zlyhanie v 2–8 %, pľúcny edém v 6 %, hematóm pečene v 1 %<sup>(16,17)</sup>. Závažnou komplikáciou je hypoglykémia, ktorá je príznakom hroziaceho zlyhania pečene<sup>(19)</sup>.

## Laboratórne parametre

Typická je trombocytopenia pod  $150 \times 10^9/l$ , elevácia aminotransferáz na 2- až 10-násobok normy, hyperurikémia. Hemolýza býva mierna, laboratórne ju charakterizuje pokles haptoglobínu, vzostup laktátdehydrogenázy (LD) a nekonjugovaného bilirubínu. Príznakom hemolýzy býva prítomnosť schistocytov a akantocytov v krvnom nátere. Za najcitlivejší marker hemolýzy sa považuje nízka hladina haptoglobínu<sup>(9)</sup>. Závažnosť laboratórneho nálezu nekoreluje so zdravotnými komplikáciami matky ani plodu, okrem poklesu trombocytov pod  $50 \times 10^9/l$ <sup>(3)</sup>. Pri diagnostike a predikcii ochorenia môže pomôcť vyšetrenie asociovaných angiogénnych (placentárny rastový faktor – PIGF) a antiangiogénnych markerov (solubilný endoglin – sENG a solubilná tyrozínkináza 1 podobná fms – sFLT1) a ich vzájomného pomeru, ktoré môžu byť prínosom najmä pri diferenciálnej diagnostike hypertenzných ochorení v gravidite. O HELLP syndróme potom svedčí znížená sérová hladina PIGF, zvýšená hladina sENG a zvýšená koncentrácia rozpustnej formy receptora pre sFLT1<sup>(16,17,18)</sup>. Hodnoty koagulačných parametrov nevykazujú odchýlku od fyziologických zmien v gravidite, pokiaľ nedôjde k vzniku DIC alebo ťažkému poškodeniu pečene. V akútnej fáze je nutné laboratórne vyšetrenia opakovať v intervale 6–12 hodín s prihliadnutím na klinický stav, pretože môže dochádzať k prudkému a rýchlemu zhoršovaniu zdravotného stavu, a teda aj výsledkov. Po stabilizácii stavu možno intervaly postupne

predlžovať až do normalizácie. Nutnosťou je spolupráca s hematológom – kompletné hemokoagulačné a hematologické vyšetrenie<sup>(15,16)</sup>.

## Klasifikácia

HELLP syndróm môže byť diagnostikovaný na základe kritérií klasifikácie *Tennessee* alebo *Mississippi*. *Tennessee* klasifikácia rozlišuje HELLP syndróm *kompletný*, keď je prítomná hemolýza ( $\uparrow$  LD,  $\downarrow$  haptoglobínu,  $\uparrow$  nekonjugovaného bilirubínu), trombocytopenia a zvýšená hladina aminotransferáz, alebo *parciálny*, keď sú splnené len jedno alebo dve z týchto kritérií. *Mississippi* klasifikácia sa používa od roku 1991. Rozlišuje 3 triedy ochorenia (**tabuľka 1**)<sup>(20)</sup>. V klinickej praxi je výhodnejšie používať *Mississippi* klasifikáciu, ktorá lepšie vyjadruje závažnosť a prognózu ochorenia. V diagnostickom závere by mala byť uvedená trieda ochorenia.

## Diagnostika

Diagnostika HELLP syndrómu spočíva na klinických a laboratórnych kritériách. Trombocytopenia v gravidite je základným markerom. Uvádza sa, že v 59 % ide o gestačnú trombocytopeniu, v 11 % o autoimunitnú trombocytopenickú purpuru, v 10 % je súčasťou preeklampsie a v 12 % je spôsobená HELLP syndrómom<sup>(9)</sup>. Elevácia hepatálnych enzýmov zvyšuje podozrenie na HELLP syndróm. Zobrazovacie metódy ako počítačová tomografia (CT), magnetická rezonancia (MRI) a sonografické vyšetrenie pečene môžu pomôcť pri odhalení komplikácií HELLP syndrómu, ako je infarkt, hematóm či ruptúra pečene<sup>(19)</sup>. Biopsia pečene nie je indikovaná pre vysoké riziko krvácania pri sprievodnej trombocytopenii a navyše histologický obraz nebýva špecifický.

## Diagnóza je potvrdená na základe dôkazu:

- Hemolýzy (schistocyty, bilirubín, haptoglobín, LD)
- Elevácie hepatálnych enzýmov (ALT, AST)
- Trombocytopenie

## Diferenciálna diagnóza

Diagnóza HELLP syndrómu pri svojom klasickom klinickom priebehu s včasným indikovaním adekvátnych laboratórnych odberov a pri ich správnej interpretácii je väčšinou správna a rýchla<sup>(9,15)</sup>.

Bolesť v epigastriu je opakovane podcenená, najmä ak tehotná nie je primárne vyšetrená pôrodnikom. V tomto prípade je relatívne často primárne stanovená diagnóza cholecystitídy, cholecystolitíazy, pyelonefritídy, renálnej

Tabuľka 1. Klasifikácia HELLP syndrómu

HELLP syndróm	Trieda	Mississippi klasifikácia
Kompletný (výskyt všetkých 3 príznakov)	1	Trombocyty $\leq 50\ 000/\mu l$ AST, ev. ALT $\geq 1,17\ \mu kat/l$ LD $\geq 10\ \mu kat/l$
	2	Trombocyty $50\ 000 \leq 100\ 000/\mu l$ AST, ev. ALT $\geq 1,17\ \mu kat/l$ LD $\geq 10\ \mu kat/l$
	3	Trombocyty $100\ 000 \leq 150\ 000/\mu l$ AST, ev. ALT $\geq 0,69\ \mu kat/l$ LD $\geq 10\ \mu kat/l$
Parciálny (inkompletný)	výskyt aspoň 1 znaku + preeklampsia – eklampsia, alebo 2 z 3 laboratórnych znakov	

koliky alebo apendicitídy, či dyspeptického syndrómu po diétnej chybe<sup>(18)</sup>. Laboratórne výsledky a častá prítomnosť preeklampsie však väčšinou relatívne rýchlo vedú diagnostiku a liečbu správnym smerom. Diferenciálna diagnostika trombocytopenie a hepatopatie môže byť zložitejšia. Odlíšenie iných trombotických mikroangiopatií (hemolyticko-uremický syndróm – HUS, trombotická trombocytopenická purpura – TTP) je často možné len použitím špeciálnych vyšetrovacích metód<sup>(21)</sup>. Najmä pri rozvoji HELLP syndrómu v nižších gestačných týždňoch je nutné i vylúčenie systémového lupus erythematosus a antifosfolipidového syndrómu<sup>(22)</sup>. Pri benígnej gestačnej trombocytopenii väčšinou nedochádza k poklesu trombocytov pod  $100 \times 10^9/l$ , chýbajú klinické príznaky a všetky ostatné laboratórne parametre sú v norme. Heparínom indukovaná trombocytopenia je pri užívaní nízkomolekulových heparínov zriedkavá a väčšinou nespôsobuje diagnostické ťažkosti ako ani infekčná a polieková trombocytopenia. Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) je spôsobená deštrukciou trombocytov protilátkami IgG. Chýbajú ostatné znaky HELLP syndrómu, klinicky sa prejaví krvácaním a potvrdí sa hematologickým vyšetrením. Jej výskyt je v gravidite zriedkavý.

Zložitá je diferenciálna diagnostika iných trombotických mikroangiopatií (TMA)<sup>(21,23,24)</sup>. Zjednodušene možno tvrdiť, že pre všetky TMA, kam patrí i HELLP syndróm, je typická trombocytopenia a hemolýza. Pri elevácii hepatálnych enzýmov sa v gravidite prikláňame k HELLP syndrómu, pri postihnutí obličiek v zmysle renálneho zlyhania k HUS a pri neurologickom postihnutí rôzneho stupňa k TTP. V klinickej praxi sa však tieto jednotky často prekrývajú a postihnutie predilekčných orgánov nemusí byť najmä na začiatku ochorenia dostatočne vyjadrené. Pritom si treba uvedomiť, že liečba trombocytárnym koncentrátom môže situáciu pri HUS a najmä TTP paradoxne zhoršiť, lebo vedie k ďalším trombotickým komplikáciám. Laboratórne sa dá TTP potvrdiť absenciou aktivity metaloproteinázy ADAMTS-13<sup>(23)</sup>. V liečbe sa uplatňuje plazmaferéza a kortikoidy. Zdá sa, že mutácia génov, ktoré ovplyvňujú funkciu komplementu, je prvotnou príčinou HUS. Pri podozrení na HUS sa v súčasnosti považuje za liek voľby eculizumab, ľudská monoklonálna protilátka proti C5<sup>(24)</sup>. Liečba sa používa od roku 2011 a efekt jej podania je väčšinou pri správnej indikácii promptný. Diagnostika i liečba TTP a HUS sú v súčasnosti v SR zložitú. Na tieto diagnózy treba v gravidite myslieť najmä pri netypickom priebehu klasickej liečby suspektného HELLP syndrómu.

Príčinou zvýšenia hepatálnych enzýmov vo vyšších štádiách gravidity sú okrem možných preexistujúcich pečevných ochorení najmä vírusové hepatitídy, intrahepatálna cholestáza gravidných (ICP) alebo akútna steatóza pečene (AFLP)<sup>(21)</sup>. Diagnostika a liečba chronických i špecifických hepatopatií v gravidite boli na Slovensku publikované v roku 2012<sup>(25,26)</sup>. ICP sa klasicky prejaví svrbením a diagnóza sa na základe klinických príznakov stanoví vyšetrením hladín žlčových kyselín. AFLP má v popredí ikterus a progresívne zhoršovanie hepatálnych funkcií. Trombocytopenia na začiatku chýba, avšak pri progresii ochorenia i v tomto prípade dochádza k ťažkým poruchám hemokoagulácie.

## Liečba

### Cieľom liečby je:

- zastaviť, zvrátiť a skrátiť ochorenie a dĺžku hospitalizácie
- zabrániť progresii ochorenia do 1. triedy HELLP syndrómu
- prevencia rozvoja závažnej materskej morbidity a mortality
- minimalizovať perinatálnu morbiditu a mortalitu
- naplánovať čas pôrodu a prípadne transferovať pacientku na pracovisko s adekvátnym technickým a personálnym zabezpečením

O úspešnej liečbe HELLP syndrómu rozhoduje včasná správna diagnóza a komplexná intenzívna starostlivosť o matku a novorodenca. Kľúčovú úlohu v liečbe zohráva včasné ukončenie tehotnosti<sup>(10,20,26,27)</sup>. Podľa nálezu na pôrodných cestách a ostatných perinatologických, laboratórnych a klinických parametroch sa rozhodne o indukcii pôrodu, ale vo väčšine prípadov je indikované neodkladné operačné ukončenie gravidity cisárskym rezom. Ak nastáva zhoršenie stavu pacientky, plodu alebo pacientka spĺňa klasifikačné kritériá pre HELLP syndróm 1. triedy po 34. t. t., gravidita sa ukončuje vždy. U tehotných s HELLP syndrómom pred 34. t. t. sa zvažuje ukončenie gravidity v spolupráci s neonatológmi. Plnou kortikoidnou liečbou HELLP-u pripravujeme aj plod. Ak však nereaguje na iniciálnu liečbu 10 – 10 mg dexametazónu alebo ak dochádza pri liečbe k zhoršovaniu klinického stavu, či laboratórnych parametrov, nemali by sme tehotnosť predlžovať, ale ukončiť ju. Odporúča sa starostlivo sledovať stav plodu a matky každých 6 – 12 hodín. Ak je stav oboch uspokojivý, môže sa pokračovať v kortikoidnej príprave. Indikačné kritériá na ukončenie gravidity sú zhrnuté v **tabuľke 2**.

**Tabuľka 2.** Indikácie na akútne ukončenie gravidity cisárskym rezom

Indikácie na ukončenie tehotenstva	
zo strany matky	zo strany plodu
zhoršujúca sa preeklampsia (TK viac ako 160/110 mmHg) pri adekvátnej terapii	znaky ohrozenia plodu – akútna či chronická hypoxia (CTG, flowmetria)
oligouria menej ako 400 ml/24 hod.	
iniciálne prodrómy eklampsie (bolesť hlavy, bolesť v epigastriu, resp. v pravom hypochondriu, poruchy videnia, vracanie, hyperreflexia)	
iniciálne alebo rozvinuté štádium pľúcneho edému	
poruchy videnia, vedomia, iné príznaky intracerebrálneho krvácania	
abrupcia placenty	
príznaky rozvoja DIC	
HELLP syndróm I. triedy podľa Mississippi klasifikácie	
po stabilizácii eklamptického záchvatu či následnej kóme	

Nutnou podmienkou liečby je intenzívne monitorovanie stavu tehotnej a plodu, prevencia kŕčov a kontrola krvného tlaku<sup>(2,4,27)</sup>. V liečbe sa aplikujú kortikoidy, antikonvulzíva ( $MgSO_4$ ), antihypertenzíva, kryštaloidy<sup>(15,26,27)</sup>. Je potrebné upraviť hemokoagulačné pomery (trombocytový koncentrát, erytrocytová masa, mrazená plazma, antitrombín III). Plazmaferéza či dialýza sú potrebné zriedkavo, zvyčajne pri postpartálnom rozvoji ochorenia<sup>(28,29)</sup>.

#### **Medikamentózna liečba sa opiera o 3 základné piliere:**

1. kortikoidy
2.  $MgSO_4$
3. antihypertenzíva

**Kortikoidy** by mali byť samozrejmom súčasťou liečby HELLP syndrómu<sup>(30,31,32)</sup>. Cieľom je znížiť perinatálnu a materskú morbiditu a mortalitu. Kortikoidy súčasne indukujú rýchlejšiu úpravu trombocytopenie. Ich podanie je indikované vždy pri HELLP syndróme I. a II. triedy a výberovo pri HELLP syndróme III. triedy, ak je prítomná eklampsia, silná epigastrická bolesť, fulminantný priebeh choroby alebo závažná hypertenzia<sup>(27)</sup>. Podáva sa dexametazón 10 mg i. v. á 12 hodín. Po pôrode sa liečba ukončí dávkou 10 – 10 – 5 – 5 mg i. v. á 12 hodín po vzostupe trombocytov nad  $100 \times 10^9/l$ . U žien pred 34. t. t. v stabilizovanom stave vedie podanie kortikoidov aj k indukcii plúцnej zrelosti plodu<sup>(3)</sup>.

**$MgSO_4$**  pôsobí ako antikonvulzívum a znižuje systémovú vaskulárnu rezistenciu. Tým znižuje riziko eklampsie a intrakraniálneho krvácania. Podáva sa bolus 4 gramy i. v. a potom 1 g/hodinu. Liečba sa ukončuje 24 – 48 hodín po ukončení gravidity, resp. podľa stavu pacientky<sup>(13,27,31)</sup>.

**Antihypertenzívna liečba** sa riadi odporúčením pre liečbu preeklampsie. Cieľom je najmä znížiť riziko intrakraniálneho krvácania a abrupcie placenty<sup>(13,30,31,33)</sup>. Krvácanie do mozgu je najčastejšou príčinou smrti u žien s HELLP syndrómom<sup>(14,33,34)</sup>. Krvný tlak sa kontroluje á 15 minút, najmä pri vzostupe nad 160/105 mmHg. Systolický TK > 160 mmHg je spolu s trombocytopeniou závažným rizikovým faktorom krvácania, event. eklampsie. Cieľom liečby je znížiť systolický TK na 130–140 mmHg. Výraznejší a rýchly pokles TK predstavuje riziko fetálneho distresu a hypoperfúzie placenty, ale i hypoperfúzie srdca a mozgu tehotnej<sup>(20)</sup>.

Súčasťou liečby je sledovanie bilancie tekutín a prípadné podanie trombocytárneho koncentráту pri poklese trombocytov pod  $50 \times 10^9/l$  v spolupráci s hematológom. Avšak pred cisárskym rezom, pri ktorom bude použitá anestézia, by mala byť hladina trombocytov viac ako  $70 \times 10^9/l$ <sup>(35)</sup>. Nutnosťou je včasné zaistenie krvných derivátov a plazmy. Plazmaferéza je nutná iba zriedkavo – pri ťažkom priebehu HELLP syndrómu, ktorý nereaguje na bežnú liečbu, a pri orgánovom zlyhaní. Je indikovaná na špecializovaných pracoviskách<sup>(28,29)</sup>. Po ukončení gravidity je pri pretrvávajúcej hypertenzii vhodné udržiavať pacientku v negatívnej bilancii tekutín aj pomocou diuretik. Znižuje sa tým riziko krvácania do mozgu.

Technika a spôsob cisárskeho rezu (kožný rez, incízia maternice, sutúra) sa nelíšia od obvyklého postupu<sup>(26,27)</sup>. Pri závažnej trombocytopenii však stúpa riziko peroperačného i pooperačného krvácania, preto je vhodná drenáž brušnej dutiny a suprafasciálneho priestoru. Z dôvodov stabilizácie obehu je preferovaná regionálna anestézia, ak to dovoľí stav koagulácie.

V celkovej anestézii stúpa riziko intrakraniálneho krvácania pri ďalšom vzostupe krvného tlaku v úvode do anestézie<sup>(13,35)</sup>.

#### **Prognóza**

Prognóza pacientok sa výrazne zlepšila so včasnou diagnostikou, transportom do perinatologického centra a skorým nasadením kortikoidov do liečby HELLP syndrómu. Mortalita tehotných s HELLP syndrómom v rozvinutých krajinách býva uvádzaná na úrovni 1 %<sup>(3,14,30)</sup>. Mortalita výrazne závisí od dostupnosti zdravotnej starostlivosti, rýchleho rozpoznania ochorenia a agresívnej liečby. V súbore 2346 žien s HELLP syndrómom (32 publikácií v rokoch 2001 – 2011) bolo 77 úmrtí (3,3 %), 53 krvácaní do mozgu (2,3 %) a 178 zlyhaní obličiek (7,6 %)<sup>(32)</sup>.

Závažné riziko pre tehotnú predstavuje hematóm, infarkt a ruptúra pečene. Hoci sú tieto komplikácie zriedkavé a nešpecifické, sprevádza ich až 50 % riziko materskej mortality<sup>(7,8,15)</sup>. Diagnostikujú sa použitím zobrazovacích metód (ultrazvuk, CT, MRI)<sup>(19)</sup>. V klinickom obraze dominuje výrazná bolesť lokalizovaná v pravom hypochondriu a horúčka. Laboratórne sa okrem príznakov HELLP syndrómu opisuje leukocytóza a progredujúca anémia. Komplikáciou môže byť syndróm akútnej respiračnej tiesne, renálne zlyhanie, hepatálna encefalopatia a hypovolemický šok pri krvácaní z ruptúry pečene<sup>(7,8,14,15)</sup>. Pri ohrozenom hematóme je možný konzervatívny postup – observácia so substitúciou strát krvi. Hemodynamická instabilita pacientky musí vždy vzbudiť podozrenie na pretrvávajúce krvácanie, vtedy je indikované angiografické vyšetrenie pečene. Medzi možnosti zastavenia krvácania patrí rádiologicky kontrolovaná embolizácia vetiev hepatickej artérie a chirurgický prístup s použitím tamponády a ligácie hepatickej artérie, prípadne resekcia postihnutej časti pečene<sup>(7,8,15)</sup>.

Prejavy ochorenia po pôrode zvyčajne rýchlo ustupujú. Ak do 3 dní po pôrode nedôjde k výraznému zlepšeniu stavu, je nutná ďalšia diferenciálna diagnostika, konzultácia hematológa a obvykle plazmaferéza<sup>(28,29,30)</sup>. Len v roku 2013 bol opísaný *postpartálny trombotický mikroangiopatický syndróm* (PTMS)<sup>(35)</sup>. Ide o stav, ktorý pripomína HELLP syndróm, avšak po pôrode nedochádza k zlepšeniu stavu. Naopak, typické je progresívne zhoršovanie laboratórneho nálezu a klinického stavu s rozvojom DIC a multiorgánovým postihnutím, ktoré nereaguje na klasickú liečbu vrátane kortikoidov. K zlepšeniu stavu dochádza až po sérii plazmaferéz (PPEX – Postpartum Plasma Exchange)<sup>(29)</sup>. Pretrvávajúce krvácanie a hepatálne zlyhanie môžu vyústiť aj do potreby transplantácie pečene. Prežívajúce pacientky po transplantácii mávajú relatívne dobrú prognózu a sú u nich opisované aj úspešné následné tehotnosti<sup>(36,37)</sup>. Hlavným fetálnym rizikom okrem intrauterinného odumretia a abrupcie placenty je prematurita a rastová reštrikcia plodu spolu s ďalšími následkami, ktoré u postihnutých žien zvyšujú perinatálnu mortalitu na 7 – 20 %<sup>(3,16,17)</sup>. Prežívajúce deti však nemajú zvýšené riziko rozvoja pečeneových ochorení alebo trombocytopenie a ich vývoj je priaznivý. Ochorenie má rekurenciu v nasledujúcej gravidite v 2 – 6 %<sup>(9,15)</sup>. Ak došlo k rozvoju ochorenia pred 28. t. t., riziko vážnych komplikácií v ďalšej gravidite je vysoké a pred plánovaním gravidity je vhodné vyšetrenie trombofilných stavov<sup>(9)</sup>. Efektívne opatrenia v primárnej ani sekundárnej prevencii ochorenia nie sú známe. Na základe ostatnej celoštátnej analýzy prípadov HELLP syndrómu sa došlo k záveru,

že v Slovenskej republike sú stále rezervy v manažmente žien s HELLP syndrómom<sup>(38)</sup>.

### Manažment HELLP syndrómu – odporúčaný postup

- Pri podozrení na HELLP syndróm je nutné rýchle stanovenie diagnózy
- Laboratórne je nutné vyšetrenie KO, kompletne hemokoagulačné vyšetrenie, ALT, AST, haptoglobín, nekonjugovaný bilirubín, LD, glukóza, moč – chemicky, odpad bielkovín v moči za 24 hodín a klírens kreatinínu na posúdenie funkcie obličiek
- Stav matky stabilizovať podaním kortikoidov, magnézia a antihypertenzív za sledovania klinického stavu a bilancie tekutín
- Dávkovanie kortikoidov podľa mississippiského protokolu **10 mg i. v. á 12 hodín pred pôrodom. Po pôrode sa liečba ukončí dávkou 10 – 10 – 5 – 5 mg i. v. á 12 hodín**
- **MgSO<sub>4</sub>** – bolus **4 g i. v. a potom 1 g/hodinu**. Liečbu ukončiť 24 – 48 hodín po pôrode, resp. podľa stavu pacientky
- Antihypertenzíva pri TK pod 160/110 mmHg – perorálna liečba, pri TK vyššom ako 160/110 mmHg intravenózna liečba (výber lieku a dávkovanie podľa odporúčaných postupov v SR)
- Nutné sú časté kontroly krvného tlaku, laboratórne kontroly, ultrazvukové vyšetrenie plodu a sledovanie funkcie

### Literatúra

- 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: 159-167.
- Sibai BM, Ramadan MK, 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.
- Goela A, Jamwal KD, Ramachandran A, et al. Pregnancy-Related Liver Disorders. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4(2): 151-162.
- Pan C, Perumalswami PV. Pregnancy-related liver diseases. *Clin Liver Dis* 2011; 15: 199-208.
- Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy* 2014; 2014: 910751. doi: 10.1155/2014/910751.
- Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, et al. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500-1509.
- Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW. HELLP Syndrome. *J Perinat Med* 2000; 28: 249-260.
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 26:9:8. doi: 10.1186/1471-2393-9-8.
- Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47: 1067-1076.
- Dráb M, Gábor M, Križko M ml., et al.: HELLP syndróm. *Slov Gynek Pôrod* 2015; 22: 32-37.
- Haddad B, Barton JR, Livingston JC, et al. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 444-448.
- Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, et al. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924-928.
- Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 246- 254.
- Vigil-De Gracia P. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 90-94.
- Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
- Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 897-906.
- Martin A, Sass DA. Liver disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 335-353.
- O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 460-477.
- Perronne L, Dohan A, Bazeris P, et al. Hepatic involvement in HELLP syndrome: an update with emphasis on imaging features. *Abdom Imaging* 2015; 40(7): 2839-2849.
- Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373-84.

fetoplacentárnej jednotky podľa klinického stavu matky a stavu plodu

- Naplánovať čas pôrodu a prípadne transportovať pacientku do perinatologického pracoviska s adekvátnym technickým a personálnym zabezpečením
- K pôrodu/cisárskemu rezu zabezpečiť krvné deriváty (erytrocytárna masa, trombocytárny koncentrát, čerstvá mrazená plazma, antitrombín III)
- Pri zhoršení stavu pacientky, plodu alebo pri progresii HELLP syndrómu do 1. triedy mississippiskej klasifikácie po 34. t. t. ukončiť graviditu neodkladne
- U tehotných s HELLP syndróm pred 34. t. t. zvážiť ukončenie gravidity v spolupráci s neonatológmi

### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Peter Kaščák, PhD.  
Gynekologicko-pôrodnická klinika FN Trenčín  
Fakulta zdravotníctva Trenčianskej Univerzity Alexandra Dubčeka v Trenčíne  
Legionárska 28, 911 71 Trenčín  
e-mail: pkascak@gmail.com

doc. MUDr. Miroslav Korbeľ, CSc.

MUDr. Bianka Némethová

MUDr. Pavol Janáč

MUDr. Monika Dugátová

I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UN Bratislava

- Pourrat O, Coudroy R, Pierre F. Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 68-72.
- Berry EL, Iqbal SN.: HELLP Syndrome at 17 Weeks Gestation: A Rare and Catastrophic Phenomenon. *J Clin Gynecol Obstet* 2014; 3(4): 147-150.
- George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371: 654-666.
- Shen YM. Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. *Thromb J* 2016; 14(Suppl 1): 19.
- Kaščák P. Chronické ochorenia pečene v tehotnosti. *Gynekol Prax* 2012; 10(2): 76-81.
- Dókuš K., Kaščák P, Švecová I a kol. Špecifické tehotenské hepatopatie. *Gynekol Prax* 2012; 10(2): 69-74.
- Šimětka O, Vlk R, Procházka M. HELLP syndrom. In: Vlk R. Preeklampsie. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2015: 251-282. ISBN 978-80-7345-460-9.
- Erkurt MA, Berber I, Bertas HB, et al. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2015; 52(2): 194-198.
- Šimětka O, Klat J, Gumulec J, et al. Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfus Apher Sci* 2015; 52(1): 54-59.
- Martin JN Jr, Owens MY, Keiser SD, et al. Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31: 79-90.
- Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 914-934.
- O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, et al. Maternal benefit of corticosteroid therapy in 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: 475-479.
- Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion no. 514: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1465-1468.
- Rezaei S, Faye J, Hughes A, et al. Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets, Severe Fetal Growth Restriction, Postpartum Subarachnoid Hemorrhage, and Craniotomy: A Rare Case Report and Systematic Review. *Case Rep Obstet Gynecol* 2017; 2017: 8481290.
- Noskova P, Klovova R, Blaha J, a spol. Preeklampsie, eklampsie, HELLP syndrom z pohľadu anesteziológa. *Anest intenziv Med* 2013; 24(5): 350-356.
- Jabiry-Zieniewicz Z, Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B, et al. Pregnancy outcomes among female recipients after liver transplantation: further experience. *Transplant Proc* 2011; 43: 3043-3047.
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2012; 18: 621-629.
- Dugátová M, Korbeľ M, Krištúfková A, a spol. Analýza prípadov HELLP syndrómu v Slovenskej republike v rokoch 2012 – 2014. *Gynekol Prax* 2017; 15(1): 37-39.