

HELLP syndróm

M. Dráb, M. Gábor, M. Križko ml., P. Papcun, M. Redecha ml., A. Totka, K. Holomáň

The HELLP syndrome

II. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UN Bratislava
Prednosta: prof. MUDr. K. Holomáň, CSc.

SÚHRN

Syndróm HELLP predstavuje zriedkavý, no potenciálne veľmi závažný patologický stav viazaný na tehotnosť. Ako syndróm sa vyskytuje buď v kompletnej forme a s klasickými príznakmi preeklampsie, alebo v inkompletnej forme, pričom laboratórne znaky a klinické príznaky ochorenia môžu byť vyjadrené v najrôznejšej miere. Exaktne predikovať túto závažnú komplikáciu gravidity zatiaľ nie je možné a diagnóza býva stanovená až na základe klinických príznakov a laboratórnych parametrov akronymu HELLP. Jedinou kauzálnou terapiou je ukončenie gravidity, ostatná terapia je symptomatická a podporná. Typické subjektívne varovné príznaky HELLP bývajú často podceňované a diagnóza je preto stanovená až pri plne rozvinutom syndróme.

Kľúčové slová: HELLP, trombocytopenia, hemolýza, preeklampsia

SUMMARY

The HELLP syndrome is a rare but serious pathological condition bounded to the gravidity. This syndrome is in its complete form followed with classical signs and symptoms of preeclampsia, in the incomplete form the syndrome can vary completely. The exact prediction of this complication of pregnancy is unknown and the diagnosis is usually verified only clinically and according to the laboratory test results of the HELLP mnemonic. The only one causal therapy is the termination of gravidity, other modalities are only symptomatic and supporting. Typical patients complaints by the starting HELLP are often underestimated and unfortunately the syndrome is usually finally diagnosed as fully developed condition.

Key words: HELLP, thrombocytopenia, haemolysis, preeclampsia

Slov. Gynek. Pôrod., 22, 2015, s. 32-37

Úvod

Syndróm HELLP prvýkrát opísal Weinstein v roku 1982. Napriek tomu že HELLP je prebádanou a podrobne opísanou problematikou, vždy bol a v súčasnosti aj je považovaný za diagnózu spájanú s nejasnosťami a schopnú klinicky imitovať rôzne komplikácie tehotnosti. Stanovenie presnej diagnózy býva často veľmi náročné. Všeobecne sa uznáva, že preeklampsia a HELLP syndróm majú spoločné patofyziologické princípy, no dôvody rozvoja HELLP syndrómu ako komplikácie preeklampsie nie sú známe^(1,2). Riziko opakovania ochorenia v ďalšej gravidite je približne 5%^(3,4). Skupina rodičiek predisponovaná na rozvoj HELLP sú pacientky s diabetom, primárnou hypertenziou, vrodenými trombofilnými stavmi (mutácia faktora V. Leiden), taktiež pacientky s výskytom HELLP v rodinnej a osobnej anamnéze, všeobecne osoby s predispozíciou na vaskulárnu insuficienciu⁽⁵⁾. Štúdie nepotvrdili obezitu ako rizikový faktor HELLP⁽⁶⁾. Genetický podklad ochorenia je známy, no pokladá sa iba za podporný faktor, pričom sa predpokladá materská náchylnosť v zmysle „premrštenej“ reakcie na úrovni oxidatívnych stresových metabolitov⁽⁷⁾. Protektívne faktory pre rozvoj HELLP nie sú známe, v štúdiách nebol potvrdený priaznivý efekt včasného podávania kyseliny acetylsalicylovej a nízkomolekulárneho heparínu ako pri preeklampsii⁽⁸⁾. Skutočná incidencia HELLP syndrómu nie je známa a odhaduje sa na 0,5–0,9% všetkých gravidít. Približne 90%

prípadov sa vyskytuje v predpôrodnom období, a to najčastejšie medzi 27. a 37. gestačným týždňom, 10% prípadov je opisovaných v popôrodnom období do 48 hodín. Na rozdiel od preeklampsie, ktorá sa vyskytuje častejšie u primipár, táto skutočnosť pri HELLP potvrdená nebola⁽⁹⁾.

Etiopatogenéza

Príčina HELLP syndrómu zatiaľ detailne objasnená nebola, no patofyziologické mechanizmy sú podobné ako pri preeklampsii. Ochorenie sa vyskytuje iba u tehotných a jednoznačnou podmienkou je prítomnosť placenty. Tejto skutočnosti nasvedčujú opísané prípady ochorenia v tehotnosti s kompletnou molárnou graviditou bez prítomnosti plodu. Pravdepodobne najuznávanejšou teóriou vzniku preeklampsie a HELLP je teória poruchy invázie trofoblastu do špirálnych artérií maternice. Pre fyziologickú inváziu trofoblastu je typická dostatočne hlboká invázia a vznik vysokoprietokových nízkoodporových ciev, ktoré v dôsledku remodelingu stratia muskulárnu vrstvu, a tak zabezpečia dostatočnú perfúziu placenty. Z neznámych dôvodov pri poruche invaduje trofoblast plytko za vzniku vysokoodporových nízkokapacitných a nedostatočne remodelovaných ciev, čo vedie k ischemizácii a zvýšenému oxidatívne stresu v oblasti placenty. V organizme gravidnej ženy bol opísaný zaujímavý fyziologický systém nahradzania a „recyklácie“ starých častí trofoblastu. V koncových

častiach syncytiotrofoblastu bežne dochádza k apoptóze buniek, ktoré sa organizujú do tzv. apoptotických syncytiálnych uzlov. Tie sú uvoľňované do materského obehu a ihneď vychytené kapilárnym riečiskom pľúc matky a pľúcny makrofágmi. Pri preeklampsii a HELLP je tento fyziologický systém narušený a v dôsledku ischemizácie dochádza k nekontrolovanému uvoľňovaniu patologicky nekrotických fragmentovaných častíc trofoblastu. Takto namiesto fyziologických syncytiálnych uzlov dochádza k prieniku veľkého množstva drobných fragmentov syncytiotrofoblastu do tela matky (tzv. STBM – syncytiotrophoblast microparticules), ktoré nie sú vychytené pľúcny kapilármi, ale, naopak, sú ďalej distribuované do tela matky. Pri styku s tkanivami a endotelom zapríčiňuje tento patologický trofoblastický materiál v tele matky endotelovú aktiváciu, systémovú zápalovú odpoveď a dysfunkciu endotelu so známymi patofyziologickými následkami. Výsledkom je alterácia fyziologickej vazodilatačnej, antikoagulačnej, antiagregačnej a antiinflamačnej funkcie endotelu, generalizovaný vazospazmus, hypertenzia, zvýšená permeabilita ciev a proteínúria, poruchy koagulácie, trombotická mikroangiopatická vaskulopatia a poškodenie pečene v dôsledku vzniku hepatálnych periportálnych nekroz. Hlavným patofyziologickým princípom je teda endoteliálna dysfunkcia a systémová zápalová odpoveď organizmu. Predpokladá sa, že k zmenám vedúcim k preeklampsii a HELLP dochádza už v štádiu implantácie blastocysty a diferenciacie trofoblastu.

Napriek tomu, že preeklampsia a HELLP majú identickú patofyziologickú podstatu, odpoveď na otázku, prečo sa u niektorých pacientok HELLP syndróm vyvinie a u iných nie, nepoznáme. Je pravdepodobné, že principiálne ide o identické poruchy a odlišná je reakcia materského organizmu.

Patofyziologickým princípom hemolýzy pri HELLP je deštrukcia a fragmentácia erytrocytov mechanizmom prechodu cez prekážky v mikrocirkulácii. Poškodením vznikajú červené krvinky nepravidelných tvarov – schistocyty a fragmenty červených krviniek. Vznikajúca anémia je typu MAHA (mikroangiopatická hemolytická anémia). V dôsledku deštrukcie erytrocytov dochádza k vzostupu markera hemolýzy LDH (Laktát Dehydrogenáza) a k poklesu sérovej hladiny Haptoglobínu. Hemolýzu sprevádza ďalej elevácia močového urobilinogénu a nález voľného hemoglobínu v sére. Samotná trombocytopenia má pri HELLP konzumpčný charakter a citlivým ukazovateľom progresie ochorenia je najmä dynamika a rýchlosť poklesu trombocytov. Preto je vhodný striktný monitoring a kontrola hladiny trombocytov vždy minimálne po 8 hodinách. Elevácia hepatálnych parametrov ALT a AST je dôkazom poškodenia buniek pečene, pričom ALT predstavuje špecifickejší marker pečeneového poškodenia ako AST. Na druhej strane sú však hladiny AST v aktívnej fáze HELLP až typicky dvojnásobne zvýšené oproti ALT ako sprievodný znak celkovej metabolickej alterácie organizmu a ťažšieho poškodenia hepatocytov⁽¹⁰⁻¹⁷⁾.

Klasifikácia a diagnostika

Laboratórnymi znakmi syndrómu sú hemolýza (H – haemolysis), elevácia hepatálnych parametrov (EL – elevated liver tests) a trombocytopenia (LP – low platelets). Ak nie sú vyjadrené všetky laboratórne znaky, opisuje sa nález ako parciálny HELLP syndróm. Laboratórne znaky sú predispozíciou na rozvoj diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC) a existujú odborné názory, že kompletný HELLP je vždy spojený aspoň s mierne rozvinutou DIC⁽¹⁸⁾. Priebeh syndrómu nie je predvídateľný a hladiny

laboratórných parametrov HELLP nesvedčia vždy o závažnosti aktuálneho stavu.

Diagnostické kritériá sú zaradené do dvoch klasifikácií – tennesseejská a mississippijská. Tennesseejská klasifikácia definuje HELLP syndróm na základe troch laboratórných nálezov – hladina trombocytov pod $100 \times 10^9/l$, elevácia ALT a AST nad $70 U/l/1,2 \mu Kat/l$ a vzostup sérovej hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) nad $600 U/l /10 \mu Kat/l$. Mississippijská klasifikácia definuje HELLP na úrovni LDH a AST hladín rovnako ako tennesseejská, no na základe hladiny trombocytov rozlišuje ďalej tri triedy závažnosti ochorenia (I. trieda HELLP – TRO < 50, II. trieda HELLP TRO 50 – 100, III. trieda HELLP 100 – $150 \times 10^9/l$). Mississippijská klasifikácia teda považuje počet trombocytov za najlepší prediktor závažnosti HELLP a v rámci definície „najľahšej“ III. triedy vyžaduje aj prísnejšie kritérium na úrovni hladín ALT a AST (> $0,69 \mu Kat/l$)⁽¹⁴⁾. Prehľad klasifikácií ponúka nižšie uvedená **(tabuľka 1)**^(19,20).

Predikcia HELLP

Predpovedať rozvoj tejto komplikácie tehotnosti možno jedine v prípade, keď sa syndróm rozvíja spolu so znakmi preeklampsie. V tomto prípade sa uplatňuje vyšetovanie rizikových biochemických markerov preeklampsie najmä v kombinácii s dopplerovským hodnotením prietokov arteria uterina. Z biochemických markerov sa v klinike používa vzostup antiangiogénnych faktorov sFLT1 (solubilná FMS-like tyrozínkináza 1) a sENG (solubilný endoglin), z proangiogénnych, naopak, pokles – VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) a PIGF (placentárny rastový faktor). Taktiež je v prvom trimestri tehotenstva opisovaná prediktívna funkcia abnormálne nízkych hladín PP13 (placentárny proteín 13) zúčastňujúceho sa implantačného mechanizmu a znížená hladina PAPP-A (tehotenský proteín A asociovaný s plazmou). K ultrazvukovým skriningovým znakom prvého a najmä druhého trimestra patria nízke enddiastolické toky a vysoká hodnota pulzatilného indexu (PI) arteria uterina nad 1,5, charakteristický pokles toku vočasnej diastole (tzv. notch). Najvhodnejšou kombináciou testov sa javí sledovanie poklesu PAPP-A a PP13 v kombinácii so sledovaním prietokových parametrov uterinných artérií⁽²¹⁻³³⁾.

Klinické príznaky a znaky HELLP

So subjektívnych príznakov pacientky je v popredí najmä bolesť v epigastriu a v pravom podrebrí, bolesti hlavy a poruchy vízu, nauzea a vracanie nebývajú sprevádzané hnačkou ani teplotou. Pacientky môžu udávať až niekoľko dní pred plnou manifestáciou syndrómu ťažkosti typu „flu-like“ (chrípkové príznaky ako slabosť, únava, mdloby, bolesti svalov a hlavy). Pri objektívnom vyšetrení môžu byť diagnostikované znaky preeklampsie (CAVE – u väčšiny pacientok však k rozvoju „EPH“ príznakov nedochádza, resp. sú prítomné až v pokročilej fáze HELLP!). Zo zriedkavých znakov sa spomína ikterus, epistaxa, hematúria a krvácanie do GIT. Nevyhnutným vyšetrením je stanovenie krvného obrazu

Tabuľka 1. Prehľad klasifikácií HELLP

Tennessee	ALT, AST > 1,2 LDH > 10 TRO < 100
Mississippi	I. TRO < $50 \times 10^9/l$ II. TRO 50 – $100 \times 10^9/l$ III. TRO 100 – $150 \times 10^9/l$ (+ALT, AST > 0,69)

a biochemické vyšetrenie séra – hladiny ALT, AST, LDH, kyseliny močovej, kreatinínu, urey a bielkovín, ionogram a glykémie. Vhodné je doplniť zber moču na vyšetrenie 24-hodinovej proteínúrie, eventuálne vyšetrenie klírensu kreatinínu. Koagulačné vyšetrenie je popri štandardnom vyšetrení APTT-R a INR-R doplnené o hladiny sérového fibrinogénu, produktov degradujúcich fibrínu a antitrombínu III. Jednoznačným znakom prebiehajúcej hemolýzy so znakmi MAHA je vyšetrenie náteru krvi na schistocyty. Pri podozrení na prítomnosť komplikácií HELLP sú indikované doplnujúce zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia^(17,3,33).

Priebeh ochorenia

Typicky je opisovaný priebeh HELLP ako v incipientnom štádiu pomaly sa rozvíjajúci proces, nasledovaný prudkou akceleráciou a alteráciou stavu.

Priebeh HELLP je ťažko predvídateľný a asi u 10% pacientok dochádza k zhoršeniu alebo dokonca nástupu samotného ochorenia do 48 hodín po pôrode⁽²¹⁾. Zákernosť tejto chorobnej jednotky nie je iba v schopnosti „imitovať“ benígne tehotenské príznaky a zmeny, no tkvie aj v skutočnosti, že časť prípadov môže prebiehať skryto – laboratórne, bez nástupu jednoznačných klinických prejavov. Prognosticky najdôležitejšie sú pravdepodobne absolútne hodnoty trombocytov a ich aktuálny pokles. Neliečený syndróm vedie ku komplikáciám HELLP, koagulačnému rozvratu a k DIC, multiorgánovému zlyhaniu a úmrtiu pacientky a plodu. V prípade rozvoja preeklampsie a HELLP, nikdy nebola opísaná spontánna úprava stavu a zlepšenie, naopak, ochorenia často veľmi rýchlo progredujú⁽³⁴⁾.

Diferenciálna diagnostika HELLP

V diferenciálnodiagnostických úvahách príčin subjektívnych príznakov, trombocytopenie, alterácie pečenej funkcie a hemolýzy je potrebné odlišiť nasledujúce patologické stavy a nálezy.

Klinický obraz HELLP môže imitovať vírusové ochorenia vrátane vírusových hepatítid, cholecystitídy, cholangitídy, gastroenteritídy, vredovú chorobu gastroduodéna, pyelonefritídy a renálnu koliku, apendicitídy a iné.

Pseudotrombocytopenia je zriedkavá laboratórna chyba pri spracovaní vzorky krvi. Benígna gestačná trombocytopenia je nález typický hlavne pre tretí trimester gravidity a hladina krvných doštičiek sa udržuje zväčša v hodnotách nad $100 \times 10^9/l$. Diagnóza „trombocytopenia pri preeklampsii“ by nemala hodnotami poklesnúť pod $50 \times 10^9/l$. Odlišiť trombotickú trombocytopenickú purpuru (TTP) a hemolyticko-uremického syndrómu (HUS) od HELLP je náročné. Pre TTP aj HUS je rovnako typická trombocytopenia a hemolytická anémia a rôzny stupeň postihnutia renálnych funkcií a CNS. Postihnutie a príznaky zo strany CNS prevládajú pri TTP a preferenčne postihnutie obličiek pri HUS. V odlíšení TTP a HELLP môže byť nápomocný pomer LDH a AST, pričom jeho vysoké hodnoty svedčia práve o TTP a vysokej miere prebiehajúcej hemolýzy. Typickým znakom HUS je výrazné postihnutie až zlyhanie obličiek (oligúria, anúria, sekundárna hypertenzia). Klinická diferenciácia TTP, HUS a HELLP sú neostré a zjednodušene sa dá povedať, že prípady preferenčne postihujúce pečeň bývajú označené za HELLP, prípady postihujúce prevažne obličkové funkcie za HUS a prípady s postihnutím CNS ako TTP. Prípady idiopatickej trombocytopenickej purpury (ITP) bývajú odlišené per exclusionem, pretože ani zachytenie antitrombocytárných IgG protilátok nie je pre ochorenie diagnosticky

relevantné. Laboratórnym nálezom trombocytopenie bývajú sprevádzané aj infekcie – cytomegalovírusová, infekčná mononukleóza, hepatitída B, C, HIV a taktiež môže ísť o polievkovú reakciu – napr. trombocytopeniu indukovanú heparínom.

V diferenciálnej diagnostike alterácie pečenej funkcie najčastejšie prichádza do úvahy vírusová hepatitída, tehotenská cholestatická hepatóza a akútna steatóza pečene. Tehotenská cholestatická hepatóza sa vo väčšine prípadov prejavuje i úporným svrbením pokožky a zvýšením laboratórných parametrov cholestázy. Akútna steatóza pečene má v klinickom obraze prevažne ikterus, príznaky akútneho pečenej zlyhania – hepatálnej encefalopatie, poruchy koagulácie, v laboratórných nálezoch dominujú vysoké hladiny ALP a amoniaku, hladiny albumínu sú nízke. Diagnózu jednoznačne potvrdzuje biopsia pečene (ak možno výkon vzhľadom na poruchy koagulácie uskutočniť), nápomocné sú CT, UZ a MRI vyšetrenia pečene⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Terapia

Vzhľadom na patofyziologickú podstatu ochorenia je jedinou kauzálnou terapiou ukončenie gravidity. Ukončenie gravidity sa odporúča v čo najkratšom časovom intervale od stanovenia diagnózy po základnej stabilizácii pacientky. Pri stabilizovanom stave pacientky je v nízkych gestačných týždňoch plne indikovaný transport in utero s lekárskej sprievodom. Tehotenstvo v ukončenom 34. týždni sa ukončí pri potvrdení HELLP vždy, pri závažnejšej prematurite u stabilizovanej pacientky možno vyčkat' 24 – 48 h na kortikoidnú prípravu pľúc plodu. Stabilizovaný stav pacientky by mal byť sprevádzaný hypertenziou reagujúcou na liečbu, dobrým subjektívnym stavom rodičky, absenciou porúch zrážavosti krvi a komplikácií.

Počet trombocytov pre bezproblémové vedenie vaginálneho pôrodu aj sectio caesarea (SC) sa udáva $50 \times 10^9/l$ a hladina $100 \times 10^9/l$ umožňuje aplikáciu regionálnej anestézie. Pri diagnostikovanej IUGR sa odporúča promptné ukončenie per SC. Realita je taká, že až 90% tehotností s diagnostikovaným HELLP sa ukončuje per SC. Pri vhodnom vaginálnom náleze a aktuálnom stave pacientky je nutné vždy myslieť i na skutočnosť, že cisársky rez ako operácia výrazne zvyšuje riziko vývoja DIC! Zásadami pri vedení pôrodu per sectionem caesaream pri HELLP sú šetrný postup (prevencia vyplavovania tkanivového tromboplastínu a tým ďalšej alterácie koagulačného statusu pacientky), dokonalá hemostáza, vyhýbanie manipulácii s pečeňou, preferencia laparotómie podľa Pfannestielu, spontánne odlúčenie placenty, drenáž anatomických priestorov laparotómie.

Ostatná liečba HELLP je symptomatická a podporná, na mieste je multiodborová spolupráca⁽³⁸⁻³⁹⁾.

Kortikosteroidná terapia je dôležitou, no zároveň kontroverznou súčasťou liečby HELLP. Cieľom aplikácie kortikoidov, ktorú ako štandardný terapeutický postup uvádza i tzv. mississippijský protokol, je zastavenie a spomalenie progresie ochorenia a urýchlenie normalizácie laboratórných parametrov pacientky. Odporúčané dávkovanie je nasledovné: dexametazón 10 mg i. v. á 12 h pred pôrodom, po pôrode schéma „10 – 10 – 5 – 5“ mg á 12 h i. v.⁽⁴⁰⁻⁴⁹⁾.

Podávanie $MgSO_4$ pri HELLP znižuje kľúčovú pohotovosť matky a pozitívne ovplyvňuje riziko vzniku eklampsie a krvácania do CNS. Úvodná dávka predstavuje 4 g $MgSO_4$ i. v. v priebehu 10-15 min, následne sa odporúča pokračovanie 1 g $MgSO_4/h$ i. v. až do 24 h po pôrode. Pri kontraindikácii Mg možno podávať fenytoín 15 mg/kg i. v. max. 40 mg/min⁽⁵⁰⁾. Dôsledná terapia

hypertenzie je základom prevencie komplikácií. Cieľové hodnoty TK by mali byť v rozmedzí 140 – 155/90 – 100 torrov a liečba hypertenzie nad 160/110 torrov má byť jednoznačne intravenózna. Varovnou spodnou hranicou je diastolická hodnota TK 85 torrov, keď hrozí hypoperfúzia placenty s alteráciou stavu plodu. Popri p. o. štandardnej terapii hypertenzie u tehotnej – metyldopa (max. dávka 4 x 500 mg/deň), indikované sú i. v. antihypertenzíva hydralazín v iniciálnej dávke 5 – 10 mg i. v. v pomalej infúzii v trvaní 2-5 min. ACOG odporúča podanie opakovať podľa aktuálneho TK po 20 minútach, v prípade potreby sa opakovaná dávka môže zvýšiť až na 40 mg. Liekom druhej voľby je urapidil (Ebrantil). Dávkovanie za začína iniciálnym i. v. bolusom 10 – 15 mg Urapidilu podaného počas 1 min, následne terapia pokračuje kontinuálnou infúziou 2 mg/min s titráciou podľa odpovede TK. Pri spomínaných antihypertenzívach s mohutným vazodilatačným účinkom možno očakávať enormný pokles TK, a preto je prísny monitoring matky i plodu základným predpokladom bezpečnej liečby.

Keďže pacientky s HELLP sú ohrozené vznikom pľúcneho edému, dôsledný monitoring a úprava bilancie tekutín sú nevyhnutné. Preferujú sa kryštaloidné roztoky i. v. 80 – 125 ml/h t. j. 2-3 l denne (koloidy vyžadujú silnejšie forsírovanie diuretikami), dôsledný monitoring príjmu a výdaja tekutín, v prípade potreby furosemid i. v. Podanie diuretik v predpôrodnom období je možné iba z indikácie edému pľúc.

Šimetka odporúča riadiť úpravu hemokoagulačných parametrov pacientky predovšetkým jej klinickým stavom a samotným priebehom a nie iba laboratórnymi výsledkami. Trombocytárne koncentráty sa odporúčajú pri poklese trombocytov pod $50 \times 10^9/l$, erytrocytárne koncentráty, čerstvá mrazená plazma, fibrinogén, antitrombín III a substitúcia koagulačných faktorov podľa aktuálneho stavu pacienta.

Pristúpenie k sérii plazmaferéz je rezervované na prípady HELLP nereagujúce na kauzálnu a podpornú terapiu, prípady komplikované zlyháváním orgánov, TTP a HUS.

Z preventívnych dôvodov je u každej pacientky s diagnostikovaným HELLP indikovaná antibiotická profylaxia.

Na tomto mieste je nutné taktiež spomenúť, že uterotoniká typu metylergometrín sú pri hypertenzných stavoch kontraindikované!

Terapia a manažment prípadnej DIC sú podporné a symptomatické a sú otázkou konziliárnej spolupráce so skúseným hematológom a intenzivistom. Ťažký prokoagulačný status býva v snahe o zastavenie intravaskulárneho zrážania krvi a konzumpcie koagulačných faktorov korigovaný aplikáciou heparínu (10 000 – 20 000 IU nefrakcionovaný heparín i. v./24 h, resp. 5000 IU s. c. á 8 – 12 h, event. LMWH s. c. alebo i. v. v dávkach 100 IU/kg/24 h). Pretože účinok podávaného heparínu je priamo závislý od hladiny ATIII, je nutné podávať ho pri jeho zníženej hladine ako prvý. Absolútnou indikáciou heparinizácie je nález fibrinových depozitov, kontraindikáciou je, samozrejme, excesívne krvácanie. Substitučná terapia hemostatickými faktormi, plazmou, fibrinogénom, transfúziami erytrocytov a trombocytov je podávaná podľa aktuálneho klinického a laboratórneho stavu pacienta.

Pri medikácii pacienta s HELLP s príznakmi pľúcneho edému je cieľom dosiahnutie negatívnej bilancie tekutín a forsírovanie diurézy za dostatočného i. v. prísunu tekutín 1 ml/kg/h t. j. 2 000 – 3 000 ml/deň.

Pri diagnostike edému mozgu sa podáva hypertonický roztok manitolu, ktorý zvýšením osmolarity séra redukuje množstvo vody v mozgovom tkanive. Aplikuje sa 20% roztok manitolu 0,5 – 1,0 g/kg i. v. v priebehu 10 min, event. 5 g/h v kontinuálnej infúzii⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾.

Terapia akútneho renálneho zlyhania pri HELLP je zväčša konzervatívna s balancovaným príjmom a výdajom tekutín. V prípade neúspechu je nutné aplikovať hemodialýzu a často i plazmaferézu.

Komplikácie

Ako komplikácie HELLP sú opisované akútne renálne zlyhanie, pľúcny edém, rozvoj subkapsulárneho hematómu a ruptúra pečene, hepatálne zlyhanie, cievne mozgové príhody, zrakové a infekčné komplikácie, abrupcia placenty, DIC a materské úmrtie.

Najzávažnejšou komplikáciou je rozvoj DIC, pri ktorej dochádza k intravaskulárnej tvorbe trombov a následne k ischemickým zmenám cieľových orgánov, konzumpcia koagulačných faktorov a trombocytov vedie k masívnemu, často nezastaviteľnému krvácaniu.

Laboratórnou známkou ťažkého pečeneového zlyhania býva perzistujúca hypoglykémia.

Pri obštrukcii cievneho obehu pečene trombami pri HELLP vznikajú periportálne nekrózy, dochádza k napínaniu Glissonovej kapsuly až k ruptúre a tvorbe subkapsulárneho hematómu. Priebeh tejto komplikácie býva dvojfázový a po úvodných subjektívnych príznakoch nastáva v druhej fáze rozvoj akútneho šokového stavu.

Edém pľúc pri preeklampsii a HELLP vzniká v dôsledku zhoršenej tolerancie i relatívne malého i. v. prísunu tekutín a varovnými znakmi sú tachypnoe, dyspnoe a bolesť na hrudníku.

Patofyziologickou podstatou vzniku edému mozgu pri HELLP je zvýšená priepustnosť ciev pri zvýšenom intravaskulárnom tlaku, poškodenie endotelu a zníženie onkotického tlaku krvi.

Predčasné odlúčenie lôžka je akútnou komplikáciou gravidity, ktorú HELLP potenciuje hypertenzným stavom a vytváraním trombózy v placentе a deciduálnych nekróz, ktoré separáciu a odlúčenie lôžka podporujú.

Akútne renálne zlyhanie pri HELLP sa prejaví enormným vzostupom kreatinínu a močoviny, no väčšinou dobre reaguje na konzervatívnu terapiu.

Eklaptický záchvat je opisovaný ako komplikácia samotného HELLP raritne. Krvácanie do CNS, či intracerebrálne, alebo subarachnoidálne, patrí medzi najzávažnejšie komplikácie. Varovnými príznakmi sú progredujúca cefalea, neurologický deficit (unilaterálne hemiparézy a pod.), nauzea, vracanie, alterácia vedomia, kŕče a kóma, pričom oproti „bleskovým“ príznakom typickým pre ruptúru aneurýziem v mozgu býva rozvoj príznakov pri HELLP spravidla pozvoľný. Plne indikované je neurologické vyšetrenie s CT a MRI mozgu⁽⁵⁶⁾.

Postpartum HELLP a PTMS

Prípady HELLP prebiehajúce postpartálne majú spravidla typický závažný priebeh s progresívne zhoršujúcim sa klinickým a laboratórnym nálezom, so známkami DIC a ťažkej MAHA s multiorgánovým postihnutím. Tieto prípady bývajú v „up to date“ literatúre spoločne označované za tzv. PTMS (postpartálny trombotický mikroangiopatický syndróm). Syndróm nereaguje na klasickú agresívnu podpornú liečbu vrátane

podávania vysokých dávok kortikoidov a jedinou možnosťou úpravy stavu je začatie série plazmaferéz typu PPEX (postpartum plasmaexchange). Napriek tomuto zásahu iba malá časť pacientok reaguje na výmenu plazmy promptne úpravou parametrov (tzv. quick responders). Väčšina patrí do skupiny „slow responders“, keď úprava stavu vyžaduje veľký počet opakovaných plazmaferéz^(17,57).

Literatúra

1. WEINSTEIN, L.: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets count. A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 142, 1982, 159-167.
2. ROBERTS, J.M., LAIN, K.Y.: Recent insights into the pathogenesis of preeclampsia. *Placenta*, 23, 2002, 359-372.
3. BAXTER, J.K., WEINSTEIN, L.: HELLP syndrome – the state of the art. *Obstet Gynecol Survey*, 59, 2004, 838-845.
4. VAN PAMPAS, M. G., WOLF, H., MAYRUHU, G., et al.: long term follow up in patients with a history of HELLP syndrome. *Hypertension Pregn*, 20, 2001, 5-23.
5. BOZZO, M., CARPANI, G., LEO, L., et al.: HELLP syndrome and factor V. *Leiden. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 95, 2001, 55-58.
6. MARTIN J.N. jr., MAY, W.L., RIHEHART, B.K.: Increasing maternal weight: the risk factor for preeclampsia/eclampsia but apparently not for HELLP syndrome. *South Med J*, 93, 2000, 686-691.
7. LAM, C., LIM, K.H., KARUMANCHI, S.A.: Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*, 46, 2005, 1077-1085.
8. DEVRIES, J.I.P., VAN PAPUS, M.G., HAGUE, W.M., BEZEMER, P.D., JOOSTEN, J.H., FRUIT INVESTIGATORS: Low-molecular-weight. Heparin added to Aspirin in the prevention of early onset preeclampsia in women with inheritable thrombophilia: The FRUIT RCT. *J Thromb Haemost*, 10, 2012, 64-72.
9. ABBADE, J.F., PERACOLI, J.C., CALDERON, I.M.P., et al.: The importance of partial HELLP syndrome. *Hypertension Pregn*, 19, 2000, 95.
10. ABILDGAARD, U., HEIMDAL, K.: Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count (HELLP) – e review. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 166, 2013, 117-123.
11. BENIRSCHKE, K., KAUFMANN, P., BAERGEN, R.: Pathology of the human placenta 5th. Ed., 2006, Springer, New York.
12. BRETTELLE, F., SABATIER, F., DESPRE, Z.: Circulating microparticles – a marker of procoagulant state in the normal pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine or intrauterine growth restriction. *Thromb Haemost*, 89, 2003, 486-492.
13. BROSENS, I.A., ROBERTSON, W.D., DIXON, H.G.: The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu*, 1, 1972, 77-191.
14. GUPTA, A.K., RUSTERHOLZ, C., HUPPERTZ, B., et al.: A comparative study of the effect of three different syncytiotrophoblasts microparticles preparations on endothelial cells. *Placenta*, 26, 2005, 59-66.
15. HUPPERTZ, B., KINGDOM, J.C.: Apoptosis in the trophoblast – role of apoptosis in placental morphogenesis. *J Soc Gynecol Investig*, 11, 2004, 353-362.
16. HUPPERTZ, B.: Placental origins of preeclampsia – challenging the current hypothesis. *Hypertension*, 51, 2008, 970-975.
17. SIBAI, B.M.: Diagnosis, controversies and the management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Obstet Gynecol*, 103, 2004, 98.
18. TAYLOR, F.B.J., TOH, CH., HOOTS, W.K., et al.: Towards definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, 86, 2001, 1327-1330.
19. MARTIN, J.N. jr., MAGANN, E.F., BLAKE, P.G., et al.: Analysis of 454 pregnancies with severe preeclampsia/eclampsia HELLP syndrome using the 3-class system of classification. *Am J Obstet Gynecol*, 169, 1993, 1000-1006.
20. MARTIN, J.N., OVENS, M.Y., KEISLER, S.D., et al.: Standardized Mississippi protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy*, 31, 2012, 79-90.
21. WATHEN, K.A., TUUTTI, E., STENMAN, U.H., et al.: Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 2006, 180-184.
22. SPENCER, K., COWANS, N.J., CHEFETZ, I. et al.: First trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, 2007, 128-134.
23. ROMERO, R., KUSANOVIC, J.P., THAN, N.J., et al.: First-trimester maternal serum PP-13 in the risk assessment for preeclampsia. *Amer J Obstet Gynecol*, 199, 2008, 122e1-122e11.
24. PILALIS, A., SOUKA, P., ANTSAKLIS, P., et al.: screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, 2007, 135-140.
25. BERSINGER, N.A., ODEGARD, R.A.: Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 83, 2004, 37-45.
26. CRISPI, F., HURBA, E., DOMINGUES, C., et al.: Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early versus late onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31, 2008, 303-309.
27. FLORIO, P., REIS, F.M., PEZZANI, I.: The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynaecol*, 21, 2003, 165-169.
28. HEITNER, J.C., KOYA, C., KREUTZER, M., et al.: Differentiation of HELLP patients from healthy pregnant woman by proteome analysis – on the way towards a clinical marker set. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 840, 2006, 10-19.
29. HUPPERTZ, B., SAMMAR, M., CHEFETZ, I.: Longitudinal determination of serum PP13 during the development of preeclampsia. *Fetal Diagn Therapy*, 24, 2008, 230-236.
30. KARUMANCHI, S.A., BDOLAH, Y.: Hypoxia and s-FLT1 in preeclampsia – the „chicken and egg question“. *Endocrinology*, 145, 2004, 4835-4837.
31. KOGA, K., OSUGA, Y., YOSHINO, O., et al.: Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (s-VEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2003, 2348-2351.
32. MAYNARD, S.E., MIN, J.Y., MERCHANT, J., LIM, K.H., LIM, J., MONDAL, S. et al.: Excess placental soluble fms like tyrosinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 111, 2003, 649-658.
33. ERTAN, A.K., WAGNER, S., HENDRIK, H.J., TANRIVERDI, H.A., SCHMIDT, W.: Clinical and biophysical aspects of HELLP syndrome. *J Perinat Med*, 30, 2002, 483-489.
34. CAVKAYTAR, S., UGURLU, E.N., KARAER, A., TAPISIZ, O.L., DANISMAN, N.: Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86, 2007, 648-651.
35. KEISSER, S.D., BOYD, K.W., REHBERG, J.F. et al.: A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25, 2012, 1059-1063.
36. RATH, W., FARIDI, A., DUDENHAUSEN, J.W.: HELLP syndrome. 28, *J Perinat Med*, 2000, 249-260.
37. BARTON, J.R., SIBAI, B.M.: Diagnosis and management of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Clin Perinatol*, 31, 2004, 807-833.
38. MARTIN, J.N.: Milestones for the quest for the best management for patients with HELLP syndrome. Original Research Article. *Int J Gynecol Obstet*, 121, 2013, 202-207.
39. MAGAN, E.F., MARTIN, J.N., jr.: Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 42, 1999, 532-550.
40. BARTON, J.R., BUSH, K., O BRIEN, J.M., MILIGAN, D.A.: The impact of high dose corticosteroids in laboratory changes in women with HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy*, 19, 2000, 144.
41. FONSECA, J.E., MENDEZ, F., CATANO, C., ARIAS, F.: Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double blind, placebo controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 193, 2005, 1591-1598.
42. ISLER, C.M., BARRILEAUX, P.S., MAGANN, E.F., et al.: A prospective, randomized trial comparing the efficacy of Dexamethasone and Betamethasone for the treatment of antepartum HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 184, 2001, 1332-1339.
43. KATZ, L., AMORIM, M., SOUZA, J.P., HADDAD, S.M., CECATTI, J.G.: COHELLP – collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reprod Health*, 10, 2013, 28.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Marek Dráb, PhD.
II. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UNB, Bratislava
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: mdrab@chello.sk

-
44. KATZ, L., DE AMORIM, M.M.R., FIGUEIROA, J.N., et al.: Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome: a double blind, placebo controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 198, 2008, 283-288.
45. MAGANN, E.F., BASS, D., CHAUHAN, S.P. et al.: Antepartum corticosteroids: disease stabilisation in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Am J Obstet Gynecol*, 171, 1994, 1148-1153.
46. MARTIN, J.N. jr.: THIGSEN, B.D., ROSE, C.H., et al.: Maternal benefit of high dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP. *Am J Obstet Gynecol*, 189, 2003, 830-834.
47. MATCHABA, P., MOODLEY, J.: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, CD002076.
48. TOMPKINS, M.J., THIAGARAJAH, S.: HELLP syndrome: The benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol*, 181, 1999, 304-309.
49. WOUNDSTRA, D.M., CHANDRA, S., HOFMEYR, G.E., DOWSSWELL, T.: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, 2010, CD008148.
50. THE MAGPIE TRIAL COLLABORATIVE GROUP: Do woman with preeclampsia and their babies bebenefit from magnesium sulphate? The magpie trial, the randomized, placebo controlled trial. *Lancet*, 359, 2002, 1877-1890.
51. MARTIN, JN., OVENS, MY., KEISER, SD. et al.: Standardised Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy*, 31, 2012, 79-90.
52. KREJČÍ, H., KOUČKÝ, M., HORÁKOVÁ, V.: Hypertenze a preeklampsie v těhotenství. In: Pařízek. *Kritické stavy v porodnictví*, 2012, Praha, Galén.
53. Emergent therapy for acute onset severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. Committee opinion No.514 American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynaecol*, 118, 2011, 1465-1468.
54. BELLFORT, M., SAADE, G., FOLEY, M., PHELAN, J., DILDY, G.: *Critical care obstetrics* 5th ed, 2010, Blackwell publishing.
55. BAGGIO, MR., MARTINS,WP., CALDERON, AC., BEREZOWSKI, AT., MARCOLIN, AC., DUARTE, G. et al.: Changes in the maternal and fetal Doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with Hydralazine or Labetalol: a randomized controlled trial. *Ultrasound Med Biol*, 37, 2011, 53-58.
56. RECK, T., BUSSENIUS KAMMERER, M., OTT, R. et al.: Surgical treatment of HELLP syndrome associated liver rupture – an update. *Eur j Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 99, 2001, 57-65.
57. KATZ, VL., WATSON, WJ., THORP, JM. Jr. et al.: Treatment of persistent postpartum HELLP syndrome with plasmapheresis. *Am J Perinatol*, 9, 1992, 120-122.