

Капительный В.А., Рейштат Д.Ю., Агеев М.Б.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ. HELLP-СИНДРОМ (СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ)

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Капительный Виталий Александрович, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва; e-mail: 1mgmu@mail.ru

В обзоре отражены современные представления о возможных осложнениях преэклампсии, их этиологии и течении. Подробно описан HELLP-синдром, дано его определение, этиология, факторы риска возникновения, а также клиническая картина. Уделено внимание диагностическим исследованиям HELLP-синдрома, приведена его классификация. Представлены вниманию лечение, способы обезболивания, осложнения и прогноз вышеуказанного синдрома.

Ключевые слова: преэклампсия; осложнения преэклампсии; HELLP-синдром; беременность.

Для цитирования: Капительный В.А., Рейштат Д.Ю., Агеев М.Б. Осложнения преэклампсии: этиология, патогенез и лечение. HELLP-синдром: современные представления и лечение. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2020; 7(2): 67–73.

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-67-73>

Kapitilnyy V.A., Reyshtat D.Yu., Ageyev M.B.

COMPLICATIONS OF PREECLAMPSIA: ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND TREATMENT. HELLP-SYNDROME (MODERN CONCEPTS AND TREATMENT)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The review described current views on possible complications, their etiology and course. The HELLP syndrome, its definition, etiology, risk factors for its occurrence, as well as the clinical picture are described in detail. Attention is paid to diagnostic studies of HELLP syndrome, its classification is presented. The treatment, methods of anesthesia, complications and prognosis of the above syndrome are presented.

Keywords: preeclampsia; complications of preeclampsia; HELLP syndrome; pregnancy.

For citation: Kapitilnyy V.A., Reyshtat D.Yu., Ageyev M.B. Complications of preeclampsia: etiology, pathogenesis and treatment. HELLP-syndrome (modern concepts and treatment). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian Journal*. 2020; 7(2): 67–73. (in Russ.).

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-67-73>

For correspondence: Vitaliy A. Kapitilnyy, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: 1mgmu@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 28.01.2020

Accepted 25.03.2020

Патофизиология развития осложнений

Центральная нервная система. Основное патогенетическое звено в развитии осложнений преэклампсии со стороны ЦНС связано со срывом адаптационно-приспособительных механизмов регуляции тонуса сосудов головного мозга. При значительном повышении артериального давления (АД) механизмы авторегуляции не способны адекватно функционировать, что приводит к потере тесного контакта между эндотелиальными клетками и, как следствие, выходу эритроцитов и плазмы во внесосудистое пространство. Вследствие этого могут формироваться петехиальные и массивные внутримозговые кровоизлияния.

У пациенток с уже имеющейся хронической артериальной гипертензией возникает гипертрофия медиального слоя мозговых сосудов, благодаря чему высокое

АД — до 180/120 мм рт. ст. — может протекать бессимптомно либо проявляться только головной болью. В то же время у молодых первородящих с изначально нормальным уровнем АД (110/70 мм рт. ст.) аналогичный эпизод артериальной гипертензии может спровоцировать судорожный припадок.

Патоморфологические изменения в головном мозге при преэклампсии носят диссеминированный характер (фибринозный некроз, тромбоз артериол, микроинфаркты, петехиальные кровоизлияния), однако в наибольшей степени поражается ствол мозга, в меньшей — кора больших полушарий. В большинстве случаев тяжелой эклампсии по данным компьютерной томографии (КТ) в мозге обнаруживаются субарахноидальные или внутримозговые кровоизлияния.

При проведении ангиографии у пациенток с преэклампсией выявляют диффузный спазм артериол.

Органы зрения. Тяжёлая преэклампсия и эклампсия могут спровоцировать у беременной отслойку сетчатки и кортикальную слепоту.

Органы дыхания. При тяжёлой преэклампсии и эклампсии возможен отёк лёгких. Отёк развивается, как правило, в послеродовом периоде и может иметь как кардиогенную, так и некардиогенную природу.

В настоящее время выделяют 3 основных патогенетических состояния, при которых наблюдается проникновение плазмы крови из капилляров в ткань лёгких:

1) увеличение гидростатического давления в малом круге кровообращения (кардиогенный генез);

2) увеличение проницаемости капиллярной стенки (некардиогенный генез);

3) существенное снижение онкотического давления плазмы (некардиогенный генез).

Причиной развития отёка лёгких при преэклампсии/эклампсии может быть снижение онкотического давления плазмы вследствие гипоальбуминемии (протеинурии), применения кристаллоидных растворов для возмещения кровопотери или гиповолемии (избыточная инфузия), а также вследствие снижения синтеза альбумина в печени. В некоторых случаях его причиной может быть задержка выведения внесосудистой жидкости.

Как уже указывалось выше, эндотелиальная дисфункция приводит к повышенной проницаемости сосудистой стенки капиллярного русла, что создаёт предпосылки для пропотевания жидкой части крови в просвет альвеол.

Кардиогенную природу отёк лёгких имеет в случае хронической артериальной гипертензии и гипертензивной кардиомиопатии, проявляющихся систолической и/или диастолической дисфункцией. Также причиной кардиогенного отёка лёгких может быть произошедший острый инфаркт миокарда. В этом случае падает сократительная способность миокарда левого желудочка, увеличивается конечное диастолическое давление, что приводит соответственно к повышению давления в левом предсердии, артериях и капиллярах малого круга кровообращения, активизируется рефлекс Китаева — развивается спазм лёгочных артериол, активизируется ренин-ангиотензиновая система, увеличивается объём крови в лёгких, растёт гидростатическое давление жидкости, которое начинает превышать коллоидно-осмотическое, в результате происходит проникновение плазмы во внеклеточное пространство и накопление жидкости в лёгких.

Другим серьёзным осложнением эклампсического припадка может быть аспирация желудочного содержимого — синдром Мендельсона (аспирационный или химический пневмонит, кислотно-аспирационный синдром), острое повреждение лёгких неинфекционной природы, связанное с попаданием кислого содержимого желудка в нижние дыхательные пути. Агрессивный субстрат приводит к сильнейшему химическому ожогу и отёку слизистой дыхательных путей, быстрому

разрушению эпителия бронхиол и альвеол и проникновению транссудата в альвеолы. Это сопровождается развитием некардиогенного отёка лёгких и респираторного дистресс-синдрома взрослых (гипоксемической формы дыхательной недостаточности).

В некоторых случаях вместе с желудочным соком в дыхательные пути могут попадать частички непереваренной пищи, вызывающие механическую закупорку бронхов среднего калибра (асфиксическая форма дыхательной недостаточности). В обоих случаях в конечном итоге развивается бронхиальная обструкция, что может явиться причиной гибели пациентки.

Таким образом, ключевыми патогенетическими звеньями в развитии отёка лёгких при тяжёлой преэклампсии/эклампсии являются повышенная проницаемость сосудистой стенки и снижение онкотического давления плазмы крови вследствие гипоальбуминемии.

Сердечно-сосудистая система. При физиологически протекающей беременности происходит увеличение объёма циркулирующей крови (ОЦК); в случае преэклампсии наблюдается противоположная ситуация: отмечается дефицит ОЦК. Согласно наиболее распространённой теории, уменьшение ОЦК происходит вследствие генерализованной вазоконстрикции и транкапиллярной трансдукции плазмы во внесосудистое пространство.

При физиологически протекающей беременности помимо увеличения ОЦК (преимущественно за счёт объёма плазмы) происходит увеличение сердечного выброса (на 30–40% от исходных величин) с одновременным возрастанием венозного возврата. При этом начиная с 9-й недели беременности происходит снижение периферического сосудистого сопротивления за счёт вазодилатации, что обуславливает снижение артериального давления на 5–15 мм рт. ст., которое сохраняется до середины беременности. Центральное венозное давление не меняется. Однако растяжение вен к концу беременности может достигать 150% от исходного уровня; венозные концы капилляров расширяются, снижая тем самым интенсивность тока крови. В случае развития преэклампсии гемодинамический профиль беременных характеризуется возрастанием сердечного выброса на фоне неадекватно повышенного периферического сосудистого сопротивления. Также в случае преэклампсии имеет место веноконстрикция с центральным перераспределением внутрисосудистого объёма, причём главным механизмом перераспределения жидкости является констрикция вен внутренних органов. Неспособность сосудистого русла отвечать адекватной дилатацией на повышение сердечного выброса является характерной для преэклампсии.

Кроме того, у пациенток с преэклампсией утрачивается рефрактерность (невосприимчивость) к вазопрессорному действию ангиотензина II. При физиологически протекающей беременности сосудистое русло устойчиво к действию ангиотензина II: для повышения диастолического АД на 20 мм рт. ст. требуется в 2,5 раза

больше ангиотензина II, чем у небеременных женщин. У пациенток с потенциальной преэклампсией потеря рефрактерности к ангиотензину II отмечается за несколько недель до развития гипертензивного синдрома.

В эксперименте показано, что нестероидные противовоспалительные средства — НПВС (аспирин, индометацин) у здоровых беременных повышают восприимчивость сосудистого русла к ангиотензину II: их действие, возможно, реализуется через угнетение простагландинсинтетазы.

Печень. Поражения печени при преэклампсии могут иметь гетерогенный характер: ряд патологических изменений имеют субклинический характер и проявляются только в отложении фибрина в синусоидальных венах печени, другие изменения носят ишемический характер и могут проявляться инфарктами, подкапсульной гематомой и заканчиваться разрывом печени при обширной гематоме.

HELLP-синдром

Одним из самых тяжёлых осложнений преэклампсии является HELLP-синдром, буквы названия которого означают: H (Hemolysis) — гемолиз, EL (Elevated Liver enzymes) — повышение уровня печёночных ферментов, LP (Low Platelets count) — снижение числа тромбоцитов.

Впервые этот синдром описан в 1954 г. Дж.А. Притчардом, а Р.С. Гудлин и соавт. в 1978 г. связали проявление этого синдрома с преэклампсией. В 1982 г. Л. Вейнштейн впервые объединил триаду симптомов с особой патологией — HELLP-синдромом. Синдром традиционно считается вариантом преэклампсии, однако он может возникать изолированно или в сочетании с преэклампсией.

HELLP-синдром наблюдается в 4–12% случаев у пациенток с крайне тяжёлой формой преэклампсии и эклампсии и ассоциирован с высокой материнской смертностью. К сожалению, поскольку симптомы HELLP-синдрома могут быть первым признаком преэклампсии, это может привести к ошибочным диагнозам, таким как гепатит, холецистит, идиопатическая / тромбоцитопеническая пурпура.

Этиология и патогенез

Патогенез HELLP-синдрома недостаточно изучен. Причины этого многофакторного заболевания объясняются аномальным сосудистым тонусом и дефектами коагуляции, но в настоящее время между ними не обнаружено общего связующего фактора. Синдром, по-видимому, является терминальным проявлением преэклампсии, когда микрососудистые повреждения эндотелия приводят к внутрисосудистой активации тромбоцитов. При этом высвобождаются тромбоксан А и серотонин, вызывая ещё больший вазоспазм, дальнейшую агрегацию тромбоцитов и повреждение эндотелия. Таким образом, возникает неконтролируемая цепная реакция, порочный круг.

Гемолиз при HELLP-синдроме — это микроангиопатическая гемолитическая анемия. Эритроциты становятся фрагментированными во время прохождения через мелкие кровеносные сосуды. Присутствует повреждение эндотелия и отложение фибрина. В периферическом мазке могут обнаруживаться сфероциты, шистоциты, треугольные клетки и заусенцы. Повышение уровня печёночных ферментов при HELLP-синдроме считается вторичным по отношению к обструкции печёночного кровотока отложениями фибрина в синусоидах. Эта непроходимость приводит к перипортальному некрозу и, в тяжёлых случаях, к внутрипечёночному кровоизлиянию, образованию субкапсулярной гематомы или разрыву печени. Тромбоцитопения связана с повышенным потреблением и/или разрушением тромбоцитов.

Хотя некоторые исследователи предполагают, что диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС) является первичным процессом при HELLP-синдроме, у большинства пациентов не проявляется никаких отклонений в показателях при исследованиях свёртывания крови. Пациенты, у которых развивается ДВС-синдром, обычно имеют HELLP-синдром. Все пациенты с HELLP-синдромом могут иметь основную коагулопатию, которая обычно не обнаруживается.

Эпидемиология и факторы риска

HELLP-синдром встречается примерно в 0,2–0,6% от числа всех беременностей [1]. Для сравнения, преэклампсия встречается в 5–7% случаев беременностей [1]. Наложённый HELLP-синдром развивается у 4–12% женщин с преэклампсией или эклампсией [1]. Когда клинического дебюта преэклампсии нет, диагностика синдрома часто затягивается [2].

Факторы риска развития HELLP-синдрома отличаются от факторов, связанных с преэклампсией (см. табл.). Синдром обычно проявляется в III триместре беременности, хотя возникает ранее чем на 27-й неделе беременности примерно у 11% пациенток [3]. Синдром представлен на поздних сроках у 69% пациенток и после родов — у 31% пациенток [4]. При послеродовом варианте начало обычно наступает в течение первых 48 ч после родов, однако признаки и симптомы могут проявляться только через 7 дней после родов.

Клиническая картина. Неопределённый характер предъявляемых жалоб может сделать диагноз HELLP-синдрома затруднительным для врачей. Приблизительно у 90% пациенток наблюдается общее недомогание, у 65% — боль в эпигастрии, у 30% — тошнота и рвота, у 31% — головная боль [1]. Поскольку ранняя диагностика этого синдрома имеет решающее значение, любая беременная, страдающая недомоганием или заболеванием вирусного типа в III триместре, должна быть обследована с помощью общего анализа крови и функциональных тестов печени [5].

При осмотре у пациенток с HELLP-синдромом может не выявляться никаких особенностей. Тем не ме-

Сравнение факторов риска развития HELLP-синдрома и преэклампсии

HELLP-синдром	Преэклампсия
Повторно рожавшие	Нерожавшие
Возраст матери более 25 лет	Возраст матери менее 20 лет или более 45 лет
Белокожие	Преэклампсия в семейном анамнезе
Отягощённый анамнез предыдущих беременностей	Минимальная профилактика
	Сахарный диабет
	Хроническая гипертензия
	Многоплодная беременность

нее болезненность в правом подреберье присутствует у целых 90% заболевших [4]. Отёк не является достоверным маркером, потому что отёки присутствуют при 30% нормальных беременностей [1]. Гипертензия и протеинурия могут отсутствовать или быть умеренными. Дифференциальная диагностика HELLP-синдрома включает острую жировую дистрофию печени беременных, тромбоцитопеническую пурпуру и гемолитико-уремический синдром.

Из-за изменчивого характера клинической картины диагноз HELLP-синдрома обычно откладывается в среднем на 8 дней [6]. У многих женщин с этим синдромом изначально неправильно диагностируют другие заболевания, такие как холецистит, эзофагит, гастрит, гепатит или идиопатическая тромбоцитопения [1]. В одном ретроспективном обзоре карт пациенток с HELLP-синдромом только 2 из 14 пациенток поступили в больницу с правильным диагнозом [6].

Наиболее распространённые симптомы HELLP-синдрома:

- головная боль;
- тошнота и рвота, которые продолжают усиливаться;
- боль в правом верхнем углу живота;
- усталость или недомогание.

Женщина с HELLP-синдромом может предъявлять другие жалобы, которые часто могут быть отнесены к другим заболеваниям или являться проявлениями физиологических изменений.

Эти симптомы могут включать в себя:

- расстройство зрения;
- высокое кровяное давление;
- белок в моче;
- отёки;
- сильная головная боль;
- кровотечение.

Диагностика

К трём основным аномалиям, входящим в HELLP-синдром, относят гемолиз, повышенный уровень ферментов печени и низкое количество тромбоцитов. Гематокрит может быть снижен или находиться в пределах нормы и, как правило, является последним из трёх аномалий, которые появляются. Обнаружение пониженно-

го уровня гаптоглобина в сыворотке крови может подтвердить продолжающийся гемолиз, когда гематокрит в норме [7]. Уровни сывороточной трансаминазы могут быть повышены до 4000 Ед/л, но чаще наблюдаются более умеренные повышения. Количество тромбоцитов может снизиться до $6000/\text{мм}^3$ ($6 \times 10^9/\text{л}$), но любое количество тромбоцитов менее $150/\text{мм}^3$ ($150 \times 10^9/\text{л}$) требует внимания. Количество тромбоцитов является наиболее точным показателем. Поэтому синдром HELLP следует заподозрить у любой пациентки, у которой наблюдается значительное снижение количества тромбоцитов в течение антенатального периода [8]. При отсутствии ДВС-синдрома у пациенток с HELLP-синдромом протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время и уровень фибриногена являются нормальными. У пациентки с уровнем фибриногена в плазме менее 300 мг/дл (3 г/л) следует заподозрить ДВС-синдром, особенно если имеются и другие нарушения лабораторных показателей.

Протеинурия и повышенная концентрация мочевой кислоты также информативны для диагностики преэклампсии, но не HELLP-синдрома [9]. Недавно обнаружено, что положительный результат теста на D-димер при преэклампсии является прогностическим для пациенток, у которых будет развиваться HELLP-синдром [10]. Тест на D-димер является более чувствительным индикатором субклинической коагулопатии и его результат может быть положительным до того, как результаты исследования коагуляции будут аномальными.

Ниже представлены тесты и результаты, которые помогают врачу поставить точный диагноз HELLP-синдрома:

- гемолиз;
- аномальная картина периферической крови;
- лактатдегидрогеназа > 600 Ед/л;
- билирубин $> 1,2$ мг/дл;
- повышенный уровень печёночных ферментов;
- аспаратаминотрансфераза сыворотки > 70 Ед/л;
- сниженное количество тромбоцитов.

Классификация

Для HELLP-синдрома используются две системы классификации. Первая основана на количестве аномалий, которые присутствуют. В этой системе пациентки распределяются на имеющих частичный HELLP-синдром (одна или две патологии) и полный HELLP-синдром (все три патологии). Женщины с полной формой HELLP-синдрома подвергаются более высокому риску осложнений (включая ДВС-синдром), чем женщины с частичной его формой. Таким образом, пациенток с полным синдромом необходимо госпитализировать в течение 48 ч, в то время как пациенткам с частичным HELLP-синдромом может быть назначено более консервативное лечение [11].

HELLP-синдром может быть классифицирован также на основе количества тромбоцитов: класс I — менее $50\,000/\text{мм}^3$ ($50 \times 10^9/\text{л}$); класс II — $50\,000$ – $100\,000/\text{мм}^3$

$[(50-100) \times 10^9/\text{л}]$; и класс III — $100\,000-150\,000/\text{мм}^3$ $[(100-150) \times 10^9/\text{л}]$ [12]. Пациентки с HELLP-синдромом I класса имеют более высокий риск материнской заболеваемости и смертности, чем пациентки с HELLP-синдромом II или III класса [3].

Контроль и наблюдение

После установления диагноза HELLP-синдрома наилучшими маркерами для наблюдения являются уровень материнской лактатдегидрогеназы и количество материнских тромбоцитов [13]. Лабораторные показатели обычно ухудшаются после родов и достигают пика через 24–48 ч после родов [13]. Пиковый уровень лактатдегидрогеназы сигнализирует о начале восстановления и последующей нормализации количества тромбоцитов [13]. Количество тромбоцитов является несколько прогностическим для геморрагических осложнений. Частота геморрагических осложнений выше, когда количество тромбоцитов составляет менее $40\,000/\text{мм}^3$ ($40 \times 10^9/\text{л}$) [14]. Однако исследования и биопсия печени показали, что нарушения лабораторных показателей не коррелируют с тяжестью HELLP-синдрома [15, 16]. Таким образом, пациентки с HELLP-синдромом, которые жалуются на сильную боль в правом подреберье, боль в шее или плече, должны быть направлены на исследование печени независимо от выраженности нарушений лабораторных показателей, для того чтобы оценить наличие субкапсулярной гематомы или разрыва капсулы печени [17].

Раннее распознавание HELLP-синдрома и своевременное начало терапии жизненно важны для обеспечения наилучшего исхода для матери и плода. При диагностике синдрома рекомендована срочная госпитализация [17]. Однако недавние исследования показали, что заболеваемость и смертность не увеличиваются, если пациентки с HELLP-синдромом лечатся амбулаторно [18]. Подход к лечению должен основываться на оценке гестационного срока и состояния матери и плода [11].

Лечение

Пациенток с HELLP-синдромом можно вести консервативно, если артериальная гипертензия контролируется и составляет менее 160/110 мм рт. ст., олигурия поддается терапии и повышенные уровни печёночных ферментов не связаны с болью в правом верхнем квадранте живота или эпигастриальной болью. Одно исследование [19] показало, что беременность была продлена в среднем на 15 дней, когда консервативное лечение (то есть постельный режим и тщательное наблюдение) использовалось у пациенток, которые находились на сроке менее 32 нед беременности [20]. Женщины, которые получали консервативное лечение, находились под наблюдением в медицинском центре III уровня помощи, с отделением интенсивной терапии и неонатологом для консультации, ухудшения их состояния не отмечалось. Для младенцев пролонгация беременности привела к сокращению времени пребывания в отделении интен-

сивной терапии новорождённых, снижению частоты развития некротического энтероколита и респираторного дистресс-синдрома. В прошлом родоразрешение у пациенток с HELLP-синдромом обычно осуществлялось с помощью кесарева сечения. В данный момент естественные роды возможны и целесообразны у пациенток с лёгким и умеренным HELLP-синдромом, которые стабильны, имеют зрелую шейку матки и находятся на 32-й неделе беременности и более [21]. Пациентки с тяжёлым HELLP-синдромом, осложнённым ДВС-синдромом, или с гестацией менее 32 нед должны быть родоразрешены путём кесарева сечения. Пациентки с HELLP-синдромом должны регулярно лечиться кортикостероидами. Показано, что антенатальное введение дексаметазона в высокой дозировке — 10 мг внутривенно каждые 12 ч — заметно улучшает нарушения лабораторных показателей, связанные с HELLP-синдромом [20]. У пациенток, получавших дексаметазон, возможно пролонгировать срок беременности до родоразрешения. Это облегчает перевод матери в медицинские центры III уровня и обеспечивает постнатальную зрелость лёгких плода.

Стероиды, назначаемые антенатально, не предотвращают типичного ухудшения лабораторных показателей после родов. Тем не менее лабораторные показатели улучшаются быстрее у пациенток, которые продолжают получать стероиды после родов [8]. Кортикостероидная терапия должна быть назначена пациенткам с HELLP-синдромом, у которых количество тромбоцитов составляет менее $100\,000/\text{мм}^3$ ($100 \times 10^9/\text{л}$), и продолжаться до тех пор, пока не будут устранены нарушения функции печени и количество тромбоцитов не превысит $100\,000/\text{мм}^3$ ($100 \times 10^9/\text{л}$).

Пациентки с HELLP-синдромом должны получать профилактически сульфат магния, который первоначально вводят болюсно — 4–6 г в виде 20% раствора. За этой дозой следует поддерживающая инфузия по 2 г в час. Пациентки обязательно должны наблюдаться для предотвращения симптомов токсичности магнезии. При возникновении признаков интоксикации внутривенно вводят 10–20 мл 10% глюконата кальция. Антигипертензивная терапия должна быть начата, если артериальное давление постоянно превышает 160/110 мм рт. ст., несмотря на применение сульфата магния. Это снижает риск материнского кровоизлияния в мозг, отслойки плаценты и судорог. Цель состоит в том, чтобы поддерживать диастолическое давление между 90 и 100 мм рт. ст. Наиболее часто используемым антигипертензивным средством является гидралазин (апрезолин), который вводят внутривенно в небольших дозах от 2,5 до 5 мг (с 5 мг в качестве начальной дозы) каждые 15–20 мин до достижения желаемого артериального давления. Лабеталол (нормодин) и нифедипин (прокардия) также были успешно использованы. Из-за эффекта потенцирования следует соблюдать осторожность при одновременном приёме нифедипина и сульфата магния [22]. Диуретики могут нарушать перфузию плаценты и

поэтому не используются для контроля артериального давления у пациенток с HELLP-синдромом. Гипертонический криз допустимо лечить непрерывной инфузией нитроглицерина или нитропруссидом натрия (ниприда).

У пациенток с количеством тромбоцитов более $40\,000/\text{мм}^3$ ($40 \times 10^9/\text{л}$) кровотечение маловероятно. Эти пациентки не нуждаются в переливании крови, если количество тромбоцитов не снизится менее чем $20\,000/\text{мм}^3$ ($20 \times 10^9/\text{л}$). Пациенткам, которым проводят кесарево сечение, следует переливать кровь, если количество тромбоцитов у них составляет менее $50\,000/\text{мм}^3$ ($50 \times 10^9/\text{л}$). Профилактическое переливание тромбоцитов в родах не снижает частоту послеродовых кровотечений и не ускоряет нормализацию количества тромбоцитов [14]. Пациенткам с ДВС-синдромом следует переливать свежзамороженную плазму и упакованные эритроциты.

Лабораторные показатели при HELLP-синдроме, как правило, ухудшаются после родов, а затем начинают достигать нормы через 3–4 дня после родов [13]. Плазмаферез показал свою эффективность у пациенток с выраженным нарушением лабораторных показателей (то есть количеством тромбоцитов менее $30\,000/\text{мм}^3$ ($30 \times 10^9/\text{л}$) и продолжающимся повышением показателей функции печени), которым потребовались повторные переливания для поддержания гематокрита в течение 72 ч после родов. У этих пациенток плазмаферез приводил к увеличению количества тромбоцитов и снижению уровня лактатдегидрогеназы [23–25].

Обезболивание

Обезболивание с помощью внутривенных опиоидов и местной анестезии является приемлемым, но, конечно, не оптимальным для контроля родовой боли. Применение эпидуральной анестезии было спорным, но является методом выбора, когда может быть выполнено безопасно [26]. Введение эпидурального катетера, как правило, безопасно у пациенток с количеством тромбоцитов более $100\,000/\text{мм}^3$ ($100 \times 10^9/\text{л}$) и показателями коагуляции и временем кровотечения, находящимися в пределах нормы [26]. Общая анестезия может быть использована, когда региональная анестезия считается небезопасной.

Осложнения

Смертность среди женщин с HELLP-синдромом составляет приблизительно 1,1%. У 1–25% женщин развиваются серьёзные осложнения, такие как ДВС-синдром, отслойка плаценты, респираторный дистресс-синдром, печёночная недостаточность, отёк лёгких, субкапсулярная гематома и разрыв печени. Значительная часть пациенток получают препараты крови [3].

У детей от матерей с HELLP-синдромом чаще наблюдается внутриутробная задержка роста и респираторный дистресс-синдром [27].

Наиболее серьёзные осложнения и риски HELLP-синдрома включают в себя:

- отслойку плаценты;

- отёк лёгких (скопление жидкости в лёгких);
- диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС-проблемы свёртывания крови, которые приводят к кровотечению);
- респираторный дистресс-синдром взрослых (лёгочная недостаточность);
- разрыв гематомы печени;
- острую почечную недостаточность;
- внутриутробное ограничение роста;
- детский респираторный дистресс-синдром (лёгочная недостаточность);
- переливание крови.

Младенческая заболеваемость и смертность колеблются в пределах 10–60% в зависимости от тяжести состояния матери [28].

Прогноз

Пациентки, у которых диагностирован HELLP-синдром, должны быть проинформированы о том, что у них есть около 19–27% риска развития этого синдрома при последующих беременностях [29]. Они также имеют до 43% риска развития преэклампсии при последующих беременностях [29]. Пациентки с HELLP-синдромом I класса имеют самый высокий риск рецидива [29]. Когда синдром повторяется, он имеет тенденцию развиваться в более поздние сроки беременности и обычно менее выражен после 2 эпизодов. Пациентки, у которых был HELLP-синдром, могут впоследствии безопасно использовать оральные контрацептивы [30]. Женщины, у которых развивается атипичная ранняя преэклампсия или HELLP-синдром, должны пройти скрининг на наличие антифосфолипидных антител [31].

Много споров связано с использованием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) или кальция для предотвращения преэклампсии. К настоящему моменту ни кальций, ни аспирин не были специально изучены у пациентов с HELLP-синдромом. Хотя одно исследование показало, что терапия аспирином может быть полезна у отдельных пациенток с ранней тяжёлой преэклампсией, большое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование не продемонстрировало преимуществ этого подхода [32]. Недавно опубликованные результаты этого крупного исследования показали, что терапия аспирином не снизила частоту развития преэклампсии и не улучшила перинатальные исходы у беременных с высоким риском развития этого осложнения беременности [33]. Несколько исследований подтвердили, что кальций может быть полезен для профилактики преэклампсии у пациенток с высоким риском [34, 35]. Однако результаты многоцентрового исследования показали, что приём кальция во время беременности не предотвращает преэклампсию или неблагоприятные перинатальные исходы [36].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wolf J.L. Liver disease in pregnancy. *Med. Clin. North Am.* 1996; 80:1167-87.
2. Gleeson R., Farrell J., Doyle M., Walshe J.J. HELLP syndrome: a condition of varied presentation. *Ir. J. Med. Sci.* 1996;165: 265-7.
3. Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I., Salama M., Mercer B.M., Friedman S.A. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169:1000-6.
4. Sibai B.M. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 311-6.
5. Tomsen T.R. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 1876-90.
6. 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.
7. Poldre P.A. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 157: 1267.
8. Magann E.F., Perry K.G. Jr, Meydrech E.F., Harris R.L., Chauhan S.P., Martin J.N. Jr. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 1154-8.
9. Magann E.F., Chauhan S.P., Naef R.W., Blake P.G., Morrison J.C., Martin J.N. Jr. Standard parameters of preeclampsia: can the clinician depend upon them to reliably identify the patient with the HELLP syndrome? *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1993; 33: 122-6.
10. Neiger R., Trofatter M.O., Trofatter K.F. Jr. D-dimer test for early detection of HELLP syndrome. *South Med. J.* 1995; 88: 416-9.
11. Audibert F., Fredman S.A., Frangieh A.Y., Sibai B.M. 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.
12. Martin J.N. Jr, Blake P.G., Lowry S.L., Perry K.G. Jr, Files J.C., Morrison J.C. 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.
13. Martin J.N. Jr, Blake P.G., Perry K.G. Jr, McCaul J.F., Hess L.W., Martin R.W. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164(6 pt. 1):1500-9.
14. Roberts W.E., Perry K.G. Jr, Woods J.B., Files J.C., Blake P.G., Martin J.N. Jr. The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: is it predictive of later hemorrhagic complications? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 799-804.
15. Barton J.R., Riely C.A., Adamec T.A., Shanklin D.R., Khoury A.D., Sibai B.M. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1538-43.
16. Barton J.R., Sibai B.M. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1820-7.
17. 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.
18. Visser W., Wallenburg H.C. Temporising management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 102: 111-7.
19. Sibai B.M., Frangieh A.Y. Management of severe preeclampsia. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1996; 8:110-3.
20. Sibai B.M., Mercer B.M., Schiff E., Friedman S.A. 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.
21. Magann E.F., Bass D., Chauhan S.P., Sullivan D.L., Martin R.W., Martin J.N. 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.
22. Waisman G.D., Mayorga L.M., Camera M.I., Vignolo C.A., Martignotti A. Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in preeclampsia? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 308-9.
23. Magann E.F., Graves G.R., Roberts W.E., Blake P.G., Morrison J.C., Martin J.N. Jr. Corticosteroids for enhanced fetal lung maturation in patients with HELLP syndrome: impact on neonates. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1993; 33: 131-5.
24. Martin J.N. Jr, Files J.C., Blake P.G., Norman P.H., Martin R.W., Hess W. et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 126-37.
25. Katz V.L., Watson W.J., Thorp J.M. Jr, Hansen W., Bowes W.A. Jr. Treatment of persistent postpartum HELLP syndrome with plasmapheresis. *Am. J. Perinatol.* 1992; 9: 120-2.
26. Portis R., Jacobs M.A., Skerman J.H., Skerman E.B. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) pathophysiology and anesthetic considerations. *AANA J.* 1997; 65: 37-47.
27. Dotsch J., Hohmann M., Kuhl P.G. Neonatal morbidity and mortality associated with maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 1997; 156: 389-91.
28. O'Hara Padden M. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am. Fam. Physician.* 1999; 60(3): 829-36; 839.
29. Sullivan C.A., Magann E.F., Perry K.G. Jr, Roberts W.E., Blake P.G., Martin J.N. Jr. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171: 940-3.
30. Sibai B.M., Taslimi M.M., el-Nazer A., Amon E., Mabie B.C., Ryan G.M. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155: 501-9.
31. Munday D.N., Jones W.R. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1993; 33: 255-8.
32. Montan S. Medical prevention of preeclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1997; 164: 111-5.
33. Caritis S., Sibai B., Hauth J., Lindheimer M.D., Klebanoff M., Thom E. et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 701-5.
34. Lopez-Jaramillo P., Delgado F., Jacome P., Teran E., Ruano C., Rivera J. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. *Obstet. Gynecol.* 1997; 90: 162-7.
35. Bucher H., Guyatt G., Cook R.J., Hatala R., Cook D.J., Lang J.D., et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1996; 275: 1113-7 [Published erratum in *JAMA.* 1996; 276: 1388].
36. Levine R.J., Hauth J.C., Curet L.B., Sibai B.M., Catalano P.M., Morris C.D., et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 69-76.

Поступила 28.01.2020
Принята к печати 25.03.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Капительный Виталий Александрович, к.м.н. (Vitaliy A. Kaptil'nyy, MD, PhD); адрес: 119991, г. Москва; [address: 119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: 1mgmu@mail.ru

Рейштат Диана Юрьевна [Diana Yu. Reyshtat]; e-mail: Diana.reyshtat@mail.ru

Агеев Михаил Борисович, к.м.н. (Mikhail B. Ageyev, MD, PhD); e-mail: mikhaageev@yandex.ru