

Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion // Am. J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 196-202.

36. OuYang Z., Hirota Y., Osuga Y. et al. Interleukin-4 Stimulates Proliferation of Endometriotic Stromal Cells // Am. J. Pathol. – 2008. – Vol. 173. – P. 463-469.

37. Tang A.W., Alfirevic Z., Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 8. – P. 1971-1980.

38. Tuckerman E., Laird S. M., Prakash A. et al. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P. 2208-2213.

39. Volchek M., Girling J. E., Lash G. E. et al. Lymphatics in the human endometrium disappear during decidualization // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 2455-2464.

40. Zhang J., Chen Z., Smith G. N. et al. Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth? // Cell. Mol. Immunol. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 1-11.

Сведения об авторах

Базина Марина Ивановна – к.м.н., доцент каф. акушерства и гинекологии ИПО КрасГМУ; e-mail: sonya189@mail.ru.

Сыромятникова Светлана Анатольевна – директор ООО «Медицинский центр гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца»; e-mail: medcentr96@mail.ru.

Егорова Антонина Тимофеевна – г.м.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИПО КрасГМУ; тел. 8(391)2360621.

Кириченко Андрей Константинович – г.м.н., профессор каф. патологической анатомии им. П.Г. Подзолкова КрасГМУ; e-mail: krasak07@mail.ru.

© ГРИЦАН Г. В., ГРИЦАН А. И., ЕРЕМЕЕВ Д. П., ЯНКОВСКИЙ Р. В.

УДК [618.3-06:616.36] – 07-08 – 039.72

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ HELLP – СИНДРОМА И ОСТРОГО ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Г. В. Грицан¹, А. И. Грицан¹, Д. П. Еремеев², Р. В. Янковский¹

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов;

²БМУЗ «Родильный дом № 5», Красноярск, гл. врач – О.И. Ковалевская.

Резюме. Представлен ретроспективный и проспективный анализ результатов интенсивной терапии 20 беременных и родильниц с HELLP-синдромом и острым жировым гепатозом. Заболевание протекало в трех вариантах: 1) тяжелая преэклампсия с острой печеночной недостаточностью, возникшей до родоразрешения; 2) преэклампсия различной степени тяжести до родоразрешения с развитием острой печеночной недостаточности через 4-8 часов после родоразрешения; 3) «печеночная» форма (лабораторные показатели соответствовали острой печеночной недостаточности, а клиника гестоза имела стертую (моносимптомное) течение. Показано, что комплексная интенсивная терапия, позволила обеспечить выживание 70% больных.

Ключевые слова: преэклампсия, HELLP-синдром, острый жировой гепатоз беременных, интенсивная терапия, летальность.

Известно, что тяжелые формы преэклампсии, такие как HELLP-синдром и острый жировой гепатоз, являются критическими состояниями, при которых достаточно быстро возникает синдром полиорганной дисфункции и имеет место высокий уровень летальности [1,3,4,6]. Следует констатировать, что на ранних этапах диагностика данных патологических состояний является достаточно сложной проблемой, связанной не только с верификацией патологии (между собой), но и с патологией печени не связанной с беременностью [2,4,8,9].

В последние годы появились публикации о методах дифференциальной диагностики HELLP-синдрома и острого жирового гепатоза при беременности, однако сведений посвященных особенностям течения и методам комплексной интенсивной терапии недостаточно [1,2].

Цель: оценить клинические данные и результаты интенсивной терапии беременных с HELLP синдромом и острым жировым гепатозом (ОЖГБ).

Материалы и методы

Проведен проспективный и ретроспективный анализ клинических данных и результатов интенсивной терапии у 20 беременных и родильниц в возрасте 25,8±1,4 лет с тяжелыми атипичными формами преэклампсии (HELLP-синдром – 9 случаев, острый жировой гепатоз – 11 наблюдений) за период 2000-2011 гг. Летальный исход наступил у 6 (30%) больных.

Оценка тяжести состояния и прогнозирование летального исхода проводилась по шкале SAPS II при поступлении в роддом и в первые сутки после родоразрешения.

Во всех случаях диагноз был выставлен при сроке беременности в среднем 32,3±0,98 (27-38) недель.

Для изучения динамики сдвигов системы гемостаза у всех исследуемых беременных проводилась динамическая оценка свертывающего, антисвертывающего, фибринолитического звеньев коагуляционного каскада и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на следующих

этапах: при поступлении в лечебное учреждение, на 1-е (1 этап), 2-е (2 этап), 3-е (3 этап), 5-е (4 этап), 7-е (5 этап), 10-е (6 этап) сутки лечения.

На этапах диагностики и интенсивной терапии проводился мониторинг за жизненно важными функциями пациента: АД, ЧСС, ЭКГ, ЧДД, SpO_2 , $PetCO_2$, ЦВД, почасового диуреза, осуществлялась оценка клинического и биохимического анализа крови при поступлении в лечебное учреждение, на 1-е (1 этап), 3-е (2 этап), 5-е (3 этап), 7-е (4 этап), 10-е (5 этап) сутки лечения. Также изучили газовый состав крови, провели анализы мочи и ультразвуковое исследование.

Интенсивная терапия проводилась по следующим направлениям: антигипертензивная терапия – 25% магния сульфат, клонидин, нифедипин; гемодинамическая поддержка (инфузионная терапия при необходимости и трансфузионная) в сочетании с вазоактивными и инотропными препаратами до достижения следующих целевых показателей гемодинамики: ЦВД = 7-15 мм рт.ст., АДср \geq 65 мм рт.ст., диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30%; трансфузионная терапия (альбумин, свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса, тромбомаасса, криопреципитат); респираторная поддержка; седация; обезболивание; гепатопротекторы; сандостатин; нутритивная поддержка; коррекция в системе гемостаза; профилактика стресс-язв ЖКТ; внутривенное введение иммуноглобулинов; эмпирическая адекватная антимикробная терапия; экстракорпоральные методы детоксикации (при наличии показаний).

Описательные статистики для количественных параметрических признаков представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Количественные признаки представлены абсолютными значениями и процентными долями.

Оценка нулевой гипотезы осуществлялась с помощью критериев для множественных и попарных сравнений, в связанных и независимых группах наблюдения исходя из вида распределения учетных признаков.

Уровень отвержения нулевой гипотезы принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До поступления в лечебное учреждение клинико-лабораторные проявления патологии печени отмечались у 6 (30%) беременных уже в течение предшествующих 14 суток, у 7 (35%) беременных в течение 10 суток и у 7 (35%) беременных на протяжении 30 суток.

У 8 (40%) беременных до развития острой печеночной недостаточности симптомы преэклампсии имели латентное течение, в 3 (15%) случаях развивалась эклампсия, у 2 (10%) больных была отслойка плаценты. В 50% (10) случаях больные поступали с тромбоцитопенией (тромбоцитов меньше $100 \times 10^9/\text{л}$), высоким уровнем трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в крови. В 7 (77,8%) случаях из 9 клинико-лабораторные показатели HELLP-синдрома выявлены в первые сутки после родоразрешения.

У 11 (55%) больных развитию HELLP-синдрома и острого жирового гепатоза предшествовало перенесенное острое респираторное заболевание. Симптомы внутрипеченочного холестаза диагностированы у всех больных перед родоразрешением.

Родоразрешены операцией кесарево сечения 19 (95%) больных. В 45% (9 чел.) случаях из-за массивного внутрибрюшного кровотечения или гнойного метроэндометрита была проведена релaparатомия и экстирпация матки в разные сроки послеоперационного периода.

В день поступления у 15 (75%) больных отмечалась тошнота, у 7 (35%) рвота, у 5 (25%) больных кожный зуд. Во всех случаях наблюдались боли в животе различной локализации, больше в гастродуоденальной зоне. Генерализованные отеки по всему туловищу отмечались в 30% (6 чел.) случаев, в области конечностей и лица – 10% (2 чел.) наблюдений, только в области конечностей – 40% (8 чел.), пастозность лица наблюдалась у 10% (2 чел.) беременных. Отеков не было в 10% случаях. В среднем уровень протеинурии в разовой порции мочи составил $279,7 \pm 127,05$ мг, при этом у 50% (10) больных отмечались только следы белка – 50 мг и менее, а в 10% (2 чел.) случаев более 2000 мг, у 40% (8 чел.) больных белок в моче не определялся. В среднем уровень диуреза составлял $0,6 \pm 0,1$ мл/кг/час.

Латентное течение гестоза в 40% случаев, до проявления острой печеночной недостаточности характеризовалось умеренной артериальной гипертензией и отеками различной локализации (50% больные с HELLP-синдромом и 50% с жировой дистрофией печени). В 15% возникла эклампсия, все случаи диагностированы до родоразрешения. Судороги тонико-клонического характера возникали на фоне выраженной печеночной недостаточности. Желтуха кожи и иктеричность склер отмечалась у 11 (55%) беременных.

У исследуемых пациенток при поступлении имели место артериальная гипертензия (АДс = $155,3 \pm 2,83$ мм рт. ст.; АДд = $95,4 \pm 1,81$ мм рт. ст.; АДср = $115,4 \pm 1,82$), синусовая тахикардия (ЧСС = $90,4 \pm 2,5$ уд/мин), и уровень центрального венозного давления, в среднем равный $34,1 \pm 4,7$ мм вод. ст. До родоразрешения, с целью коррекции артериальной гипертензии, у 13 больных использовалось титрование магния сульфата 25% в дозе $1,1 \pm 0,13$ г/час, которое сочеталось в 9 случаях с применением нифедипина $32 \pm 2,7$ мг, а в 17 случаях из 20 использовали клонидин $121,8 \pm 10,2$ мкг.

При поступлении уровень гемоглобина в среднем составлял $100,1 \pm 4,3$ г/л, у 3 больных гемоглобин был ниже 90 г/л. Число лейкоцитов составляло $12,4 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ при этом нейтрофилов – до $74,5 \pm 2,4\%$, тромбоцитов – $161,6 \pm 10,5 \times 10^9/\text{л}$. Уровень свободного гемоглобина у беременных женщин до родоразрешения в целом не превышал $8,63 \pm 0,9$ г/л, у 6 пациенток показатели были выше среднормативных значений (2-е сутки с ОЖГБ). Уровень билирубина в крови при поступлении составил $54,6 \pm 8,2$ ммоль/л,

прямой – $26,5 \pm 4,9$, непрямой – $28,05 \pm 4,2$, АЛТ – $129,05 \pm 14,8$ ЕД, АСТ – $119,9 \pm 13,6$ ЕД, общий белок – $52,3 \pm 0,9$ г/л, гипоальбуминемия $31,7 \pm 0,7$ г/л, щелочная фосфатаза умеренно повышалась от нормы и составляла $429,5 \pm 32,6$ ммоль/л. В среднем существенных отклонений от нормы в уровнях мочевины, креатинина и сахара в крови не отмечалось. Однако у 6 больных уровень креатинина в крови был выше 90 ммоль/л.

Изменения в свертывающем звене гемостаза характеризовались хронометрической гиперкоагуляцией, что подтверждалось уровнями АЧТВ ($31,2 \pm 0,8$ сек, $p < 0,02$ в сравнении с контролем – $38,9 \pm 0,2$ сек), умеренным удлинением конечного этапа свертывания ТВ ($16,0 \pm 0,6$ сек, $p < 0,01$ в сравнении с контролем – $14,5 \pm 0,1$ сек), а также снижением потенциала К-витамин зависимых факторов (ПТИ = $67,7 \pm 3,4\%$) при уровне фибриногена, равном $2,5 \pm 0,1$ г/л. Отмечался высокий уровень растворимых фибрин мономерных комплексов (ОФТ = $17,8 \pm 0,9$). Уровень тромбоцитов в среднем не превышал $161,6 \pm 10,5 \times 10^9$ /л.

Во всех случаях, до родоразрешения, проводилась инфузионная терапия кристаллоидами – $781,6 \pm 75,4$ мл и у 5 больных применялись гидроксипроцерамиды (ГЭК). В 6 случаях до операции кесарево сечение применяли дексаметазон $19,0 \pm 2,4$ мг (при уровне тромбоцитов менее 100×10^9 /л).

Сроки родоразрешения от поступления в родовспомогательное учреждение зависели от своевременности постановки диагноза: в течение первых суток родоразрешено 10 (50%) беременных; на 2-е сутки – 5 (25%) беременных; на 4-е сутки – трое больных (15%); на 7-е сутки – 2 (10%) беременных.

Во время оперативного родоразрешения, для восполнения дефицита факторов свертывания крови, требовалось переливание свежесамозамороженной плазмы 8 (40%) больным в средней дозе $792,3 \pm 74,7$ мл. Повышенная кровоточивость из мест инъекций, операционной раны наблюдалась у 11 пациенток, что продолжилось и в послеоперационном периоде.

Перед родоразрешением оценка по шкале SAPS II составила $30,3 \pm 1,7$ балла. После родоразрешения в 15 случаях прогрессировала полиорганная недостаточность и наибольший показатель по шкале SAPS II составил $54,5 \pm 2,5$ балла на 3-4-е сутки. Тяжесть состояния была обусловлена острой печеночной-почечной недостаточностью (гипербилирубинемия, повышение печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, желтуха, олигоурия), острым расстройством гемостаза (геморрагический синдром, тромбоцитопения, гипокоагуляция), острой дыхательной недостаточностью шунто-диффузионного генеза, острой сердечно-сосудистой недостаточностью (гипотонией в результате кровопотери), острой церебральной недостаточностью.

После операции 12 больных были переведены на продленную ИВЛ, 3 больных экстубированы, но на 2-3-и сутки при нарастании дыхательной недостаточности повторно интубированы.

Для поддержания стабильной гемодинамики в 100% проводилась инфузионная терапия, которая состояла из изотонических кристаллоидов в сочетании с гидроксипроцерамидами (ГЭК 200/0,5; ГЭК 130/0,4), соотношение которых варьировало от 2:1 до 3:1. Гемодинамическая поддержка при шоке обеспечивалась в сочетании с инфузионной терапией кардиотоническими дозами допамина $6,0-15,0$ мкг/кг/мин с адреналином $0,05-0,2$ мкг/кг/мин.

При уровне альбумина ниже 28 г/л назначался альбумин, его наибольшая частота применения (11 случаев) в дозе $105,0 \pm 8,5$ мл имела место на 3-е сутки лечения. Тем не менее, легкая гипопропротеинемия сохранялась до 7-10 суток интенсивной терапии. При этом общий белок в сыворотке крови к 7-10 суткам лечения все же возрастал в среднем до $52,1 \pm 0,9$ г/л (при исходной величине на 1-е сутки после родоразрешения $50,9 \pm 1,3$ г/л) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей крови у больных с гестозом, обусловленным поражением печени ($M \pm m$)

Параметры	Этапы исследования				
	1 сутки $n_1 = 20$	3 сутки $n_2 = 19$	5 сутки $n_3 = 18$	7 сутки $n_4 = 17$	10 сутки $n_5 = 16$
Гемоглобин, г/л	$76,3 \pm 2,5$	$71,6 \pm 2,9$	$79,7 \pm 1,8$	$86,3 \pm 2,1$	$87,3 \pm 3,5$
Общий белок, г/л	$50,9 \pm 1,3$	$48,2 \pm 0,9$	$50,1 \pm 0,9$	$51,1 \pm 0,8$	$52,1 \pm 0,9$
Альбумин, г/л	$28,5 \pm 0,8$	$27,1 \pm 0,8$	$30,1 \pm 0,8$	$29,7 \pm 0,7$	$30,1 \pm 0,7$
Билирубин, мкмоль/л	$163,7 \pm 9,7$	$224,2 \pm 18,3$	$120,1 \pm 18,1$	$90,8 \pm 17,7$	$66,8 \pm 19,6$
прямой	$78,7 \pm 6,4$	$130,8 \pm 13,9$	$50,8 \pm 8,6$	$38,4 \pm 8,5$	$39,5 \pm 13,5$
непрямой	$28,1 \pm 4,1$	$84,7 \pm 8,1$	$98,6 \pm 11,2$	$64,5 \pm 9,6$	$22,4 \pm 0,01$
АЛТ, ЕД	$307,4 \pm 22,9$	$210,2 \pm 31,4$	$162,6 \pm 31,9$	$136,6 \pm 37,6$	$111,4 \pm 26,4$
АСТ, ЕД	$309,3 \pm 18,6$	$219,3 \pm 32,1$	$132,9 \pm 27,7$	$117,3 \pm 34,3$	$99,5 \pm 24,8$
Мочевина, ммоль/л	$10,2 \pm 0,6$	$13,3 \pm 0,7$	$22,3 \pm 1,3$	$22,5 \pm 1,2$	$13,5 \pm 1,2$
Креатинин, мкмоль/л	$83,2 \pm 4,1$	$109,3 \pm 6,1$	$162,5 \pm 13,5$	$204,6 \pm 45,3$	$198,1 \pm 48,9$
Щелочная фосфатаза, мкмоль/л	$410,5 \pm 33,6$	$560,5 \pm 30,7$	$574,2 \pm 63,2$	$464,7 \pm 54,7$	$340,7 \pm 50,2$
Калий, ммоль/л	$3,4 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,3$
Натрий, ммоль/л	$143,5 \pm 1,3$	$151,3 \pm 2,1$	$149,1 \pm 1,7$	$146,8 \pm 1,8$	$149,6 \pm 1,9$

В 1-е сутки интенсивной терапии переливание эритроцитарной массы, при уровне гемоглобина менее 80 г/л, осуществлялось 6 (30,0%) больным в среднем объеме $490 \pm 26,9$ мл; на вторые сутки – в 17 (85%) случаях ($626,4 \pm 77,3$ мл); на третьи – в 16 (80%) ($656,3 \pm 51,7$ мл) наблюдений, на пятые – в 10 (50%) случаев ($765,3 \pm 53,5$ мл), на седьмые – в 6 (30%) случаев ($556,3 \pm 31,7$ мл), а в последующем вообще не проводилось. На этом фоне, в первые сутки лечения,

уровень гемоглобина в крови в среднем равнялся $79,3 \pm 2,5$ г/л, на 3-е сутки – $71,6 \pm 2,9$ г/л, на 5-е сутки – $79,7 \pm 1,8$ г/л, на 10-е сутки – $87,3 \pm 3,6$ г/л,

Существенных изменений в уровнях электролитов K^+ , Na^+ на этапах проведения интенсивной терапии не обнаруживалось.

Гипербилирубинемия имела место на всех этапах интенсивной терапии. В первые сутки после родоразрешения уровень билирубина в сыворотке крови составлял $163,7 \pm 9,7$ за счет прямой фракции, на 3-е сутки – увеличивался на 37,4%, к 5-м суткам уменьшался на 27% по отношению к первому этапу исследования. На 10-е сутки (5 этап) показатель билирубина составлял в среднем $66,8 \pm 19,6$ мкмоль/л (за счет прямой фракции), что ниже на 40%, чем на 1-м этапе, но все же, оставался выше верхней границы нормативных показателей. В первые трое суток преобладал уровень прямой фракции билирубина, на 5-7 сутки уровень непрямой фракции. Показатели трансаминаз в сыворотке крови на 1-3 этапах были выше нормы в 8-10 раз, к 10-м суткам показатели снижались на 63,5% по сравнению с 1 этапом.

В то же время на 3-и и 5-е сутки проведения интенсивной терапии уровень мочевины в крови возрастал в среднем до $22,3 \pm 1,3$ ммоль/л, что на 45% выше, чем на первом этапе исследования. Однако, к 10-м суткам лечения концентрация мочевины статистически значимо уменьшалась и в среднем составляла 13,5 ммоль/л. Подобная лабораторная картина наблюдалась и в динамике уровня креатинина, но максимальное его повышение в крови имело место на 7-е сутки терапии (табл. 1). Уровень щелочной фосфатазы на всех этапах был выше нормы, максимальные значения отмечались на 5-е сутки.

В 80% наблюдений, с антигипертензивной целью использовали магния сульфат в дозе $0,97 \pm 0,12$ г/час и/или клонидин от 150-250 мкг/в/в.

Длительность проведения респираторной поддержки в среднем составила $10,1 \pm 0,8$ суток. Из глюкокортикостероидов использовали дексаметазон в дозе от $12,0 \pm 1,5$ до $19,3 \pm 1,8$ мг и метилпреднизолон $501,6 \pm 1,5$ до $1250,3 \pm 81,2$ мг.

У 70% больных глюкокортикостероиды применялись до 7 суток интенсивной терапии.

У 25% (5 чел.) больных в программу интенсивной терапии включался пентаглобин.

На этапах интенсивной терапии имели место изменения в системе гемостаза. Так, в 1-е сутки после родоразрешения, была выявлена хронометрическая гипокоагуляция по АЧТВ. Максимальные

значения гипокоагуляции отмечались на 2-м этапе исследования – $51,0 \pm 2,2$ с. Однако уже на 3-е сутки АЧТВ уменьшалось на 13,5%, а к 5-м суткам диагностирована хронометрическая гиперкоагуляция. На 1-3 этапах исследования отмечался дефицит потенциала К-витамин зависимых факторов свертывания. Безопасный уровень ПТИ = $79,8 \pm 4,2\%$ диагностирован на 5-7-е сутки интенсивной терапии, а на 10-е сутки – ПТИ = $82,7 \pm 3,8\%$, что на 43% больше, чем на 2-е сутки лечения. Уровень фибриногена в крови до 4-го этапа был ниже 2,5, на 5 этапе составил $3,4 \pm 0,18$ г/л (табл. 2). На этом фоне наблюдалась достаточно высокая концентрация растворимых фибриномономерных комплексов (тромбинемия) по ОФТ на всех этапах исследования, что свидетельствовало об активации свертывающего звена гемостаза. Тромбоцитопения отмечалась до 5-го этапа и на 10-е сутки количество тромбоцитов составило $206,1 \pm 6,2 \times 10^9$ /л при их высокой агрегационной активности в сравнении с контролем. Величина АТ III в первые трое суток была не больше $73,6 \pm 1,5\%$, в последующем к 10-м суткам показатель АТ III вырос на 27%. На всех этапах исследования отмечалось угнетение фибринолиза по тесту ХЗФ. Однако, уровень Д-димеров превышал нормативные показатели в 3-4 раза до 5-го этапа, а на 10-е сутки составил $1023,3 \pm 55,4$. Конечный этап свертывания (тромбиновое время) по отношению к контролю был удлинен на всех этапах исследования (табл. 2).

Коррекция изменений в системе гемостаза осуществ-

Таблица 2

Динамика изменений в системе гемостаза у больных с гестозом, обусловленным поражением печени ($M \pm m$)

Параметры	Этапы исследования					
	1 сут. $n_1=20$	2 сут. $n_2=20$	3 сут. $n_3=19$	5 сут. $n_4=18$	7 сут. $n_5=17$	10 сут. $n_6=16$
ПТИ, %	$63,8 \pm 2,6$	$57,3 \pm 2,13$	$58,5 \pm 3,1$	$74,1 \pm 3,3$	$79,8 \pm 4,2$	$82,7 \pm 3,8$
ТВ, сек	$18,6 \pm 0,4$	$16,9 \pm 0,6$	$16,3 \pm 0,5$	$16,0 \pm 0,3$	$15,2 \pm 0,3$	$14,5 \pm 0,3$
ТВ, донор, сек	$14,1 \pm 0,2$	$14,0 \pm 0,2$	$14,0 \pm 0,2$	$14,1 \pm 0,2$	$14,6 \pm 0,1$	$14,1 \pm 0,2$
АЧТВ, сек	$46,0 \pm 2,3$	$51,0 \pm 2,2$	$39,8 \pm 1,8$	$37,4 \pm 0,5$	$35,1 \pm 0,3$	$34,1 \pm 0,4$
АЧТВ контроль, сек	$38,6 \pm 0,1$	$38,7 \pm 0,1$	$38,8 \pm 0,1$	$39,2 \pm 0,1$	$39,0 \pm 0,1$	$38,8 \pm 0,4$
ОФТ, мг%	$22,5 \pm 0,7$	$22,7 \pm 0,5$	$22,6 \pm 0,8$	$20,4 \pm 1,0$	$18,1 \pm 1,04$	$16,6 \pm 0,7$
ХЗФ, мин	$33,6 \pm 1,7$	$34,3 \pm 1,6$	$42,4 \pm 1,4$	$39,8 \pm 0,9$	$37,0 \pm 1,3$	$25,2 \pm 2,4$
Фибриноген, г/л	$2,2 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,09$	$2,3 \pm 0,19$	$2,9 \pm 0,15$	$3,4 \pm 0,18$	$3,5 \pm 0,19$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$99,3 \pm 5,5$	$95,5 \pm 4,8$	$108,5 \pm 4,8$	$124,2 \pm 4,9$	$172,3 \pm 4,0$	$206,1 \pm 6,2$
АТ III, %	$69,2 \pm 1,8$	$71,1 \pm 1,7$	$73,6 \pm 1,5$	$76,1 \pm 1,4$	$82,0 \pm 1,1$	$88,2 \pm 1,4$
Д-димеры, нг/л	$1353,1 \pm 61,4$	$1378,2 \pm 59,7$	$1778,6 \pm 94,5$	$1872,1 \pm 89,2$	$1524,7 \pm 71,8$	$1023,3 \pm 55,4$
Агрегация с АДФ, сек	$38,2 \pm 0,8$	$40,0 \pm 0,7$	$38,0 \pm 0,7$	$33,0 \pm 0,6$	$29,1 \pm 0,5$	$24,9 \pm 0,5$
Агрегация с АДФ (контроль), сек	$28,8 \pm 0,1$	$28,9 \pm 0,1$	$29,1 \pm 0,1$	$28,9 \pm 0,1$	$28,9 \pm 0,1$	$28,9 \pm 0,2$

влялась путем индивидуального подбора антикоагулянтной терапии и/или восполнения дефицита ряда факторов свежезамороженной плазмой (СЗП) (табл. 2). Так с первых суток терапии, использовались низкомолекулярные гепарины – фраксипарин 0,3 мл, максимальная частота его применения имела место на 7-10-е сутки. Нефракционированный гепарин применялся только у 4-х пациентов на 4 этапе исследования. При этом на 2-е сутки лечения СЗП применялась у 95,0% (19) пациентов в средней дозе $1050,0 \pm 52,1$ мл, на 3-е сутки – в 95,0% (19) случаев в средней дозе $1120,3 \pm 30,8$ мл, на 5-е сутки во введении СЗП нуждались все больные (табл. 2). Инфузии тромбоконцентрата требовались на 3-е и 5-е сутки при снижении тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и наличия геморрагического синдрома.

В 13 (65%) случаях после родоразрешения проводили плазмообмен, количество сеансов которого (5-8), зависело от степени нарастания или сохранения гемолиза и уровня билирубина в крови. В 5 случаях проводилась продленная вено-венозная гемодиализация в режиме замещения 50-70 мл/кг/в час в течение 48 часов. В 2 случаях проводилась гемофильтрация.

При коагулопатическом кровотечении на фоне тромбоцитопатии в 4 случаях применяли активированный рекомбинантный VII фактор (НовоСэвен).

В процессе лечения развивались следующие осложнения: панкреонекроз – 5 (25%) случаев, тяжелый сепсис – 5 (25%) случаев, ДВС синдром – 11 (55 %).

Летальный исход имел место в 6 случаях (30%), из них в 2 случаях у больных с HELLP-синдромом и в 4 случаях при острой жировой дистрофии печени.

Во всех случаях летального исхода, к сожалению, имело место позднее обращение за медицинской помощью и соответственно несвоевременно поставленный диагноз и несвоевременно начатая интенсивная терапия.

Анализ особенностей тяжелых форм поражения печени, обусловленных беременностью позволил выделить, что заболевание протекало в трех вариантах:

- 1) тяжелая преэклампсия с острой печеночной недостаточностью, возникшей до родоразрешения;
- 2) преэклампсия различной степени тяжести до родоразрешения с развитием острой печеночной недостаточности через 4-8 часов после родоразрешения;
- 3) «печеночная» форма (лабораторные показатели соответствовали острой печеночной недостаточности, а клиника гестоза имела стертое течение или совсем отсутствовала).

Следует согласиться с мнением ряда авторов [1,4,9], что начальные этапы заболевания имеют неспецифические проявления симптомов эндогенной интоксикации, поэтому в большинстве случаев запаздывает диагностика заболевания. Тем не менее, во всех случаях были диспепсические расстройства, что указывает на поражение гастродуоденальной зоны. Во всех случаях отмечались

симптомы гестоза, а латентное течение только в 40%, что подтверждалось и в работах других авторов [2,4,5,8,9]. В клинических проявлениях отличия HELLP-синдрома от жирового гепатоза заключались в том, что при HELLP-синдроме тромбоцитопения прогрессировала после родоразрешения вместе с внутрисосудистом гемолизом эритроцитов, анемией и гипербилирубинемией. У беременных и родильниц с острым жировым гепатозом гипербилирубинемия нарастала независимо от нарушений в системе гемостаза и гемолиза эритроцитов.

Таким образом, литературные данные [2,3,6,7,10] и наш собственный опыт показывают, что в условиях отделения анестезиологии-реанимации, интенсивную терапию у беременных и родильниц с HELLP-синдромом и острым жировым гепатозом целесообразно проводить по ниже следующей схеме.

1) Экстренное родоразрешение, предпочтительно кесарево сечение.

2) Предоперационная подготовка, в зависимости от состояния больной, включающая коррекцию выявленных нарушений гемостаза – переливание СЗП 10-20 мл/кг, дексаметазона 0,2-0,5 мг/кг, викасола, этамзилата в терапевтических дозах .

3) Вариантом выбора анестезиологического пособия является общая анестезия, так как во время операции может быть коагулопатическое кровотечение или кровотечение связанное с тромбоцитопенией. Региональные методы анестезии, безусловно, возможны, если нет геморрагического синдрома, нарушения сознания, эклампсии и общепринятых противопоказаний. При коагулопатическом кровотечении, во время оперативного вмешательства своевременно использовать (не дожидаясь массивной кровопотери) НовоСэвен (Коагила) или протромплекс. Инфузионная терапия (под контролем ЦВД – 90-150 мм вод. ст) включает кристаллоиды и коллоиды (ГЭК 130/0,4 не более 7-10 мл/кг). При клинических проявлениях геморрагического синдрома (в зависимости от объема кровопотери и лабораторных показателей гемостаза) показано переливание свежезамороженной плазмы 10-30 мл/кг. При кровопотери более 30% ОЦК и снижении гемоглобина менее 90 г/л показано переливание препаратов красной крови не дожидаясь критически низких цифр гемоглобина.

4) После родоразрешения продолжить респираторную поддержку в режимах CMV, PRVS до стабилизации гемодинамики, показателей гемостаза, адекватного уровня сознания. При этом медикаментозную седацию проводить бензодиазепинами, барбитуратами в сочетании с наркотическими анальгетиками.

5) При HELLP-синдроме и уровне тромбоцитов менее 50 тыс/мкл и (или) внутрисосудистом гемолизе целесообразно использование метилпреднизолона в дозе 15-20 мг/кг/сут или дексаметазона 0,3 – 0,5 мг/кг/сут. Пульс терапию метилпреднизолоном лучше применять после

проведенного сеанса плазмообмена в течение 3-х дней.

6) Гепатопротекторы (адеметионин; орнитина аспартат) по лечебному курсу с первого дня заболевания до восстановления нормального уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

7) Использование препаратов сандостатина необходимо начинать до развития острого панкреатита, сразу после родоразрешения (во всех случаях если есть внутрипеченочный холестаза, повышение амилазы, выпот в брюшной полости).

8) Ингибиторы протонной помпы – лосек, некسيوم не менее 40 мг/сут.

9) Коррекцию гиперкоагуляционных изменений гемостаза проводить низкомолекулярными гепаринами. При гиперфибриногемии и тромбоцитозе использовать сочетание нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов.

10) При внутрисосудистом гемолизе или нарастании свободного гемоглобина выше нормы необходимо проведение плазмообмена. При появлении азотемии своевременно решить вопрос о проведении продленной гемодиализации.

Таким образом, при появлении у беременной диспепсических расстройств, желтухи, холестаза необходимо провести экстренную дифференциальную диагностику между острой печеночной недостаточностью, которая обусловлена атипичными формами гестоза или заболеваниями гепатодуоденальной зоны и определить вариант течения. Решить вопрос о досрочном родоразрешении. Необходимо в максимально короткие сроки провести дифференциальную диагностику между HELLP-синдромом, острым жировым гепатозом. На этапах интенсивной терапии необходимо проводить своевременно коррекцию выявленных нарушений гемостаза, не дожидаясь развития геморрагического синдрома. Своевременное применение в комплексе интенсивной терапии кортикостероидов (при гемолизе и тромбоцитопении), гепатопротекторов и плазмообмена позволило обеспечить выживаемость в 70% случаев.

ANALYSIS OF DIAGNOSTIC AND INTENSIVE THERAPY RESULTS OF HELLP - SYNDROME AND ACUTE FATTY HEPATOSIS IN PREGNANT

G. V. Gritsan¹, A. I. Gritsan¹, D. P. Eremeev², R. V. Jankowski¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky;

²Maternity hospital № 5, Krasnoyarsk

Abstract. It is presented retrospective and prospective analysis of the results of intensive therapy in 20 pregnant and postpartum women with HELLP-syndrome and acute fatty hepatitis. The disease had three variants: 1) severe preeclampsia with acute liver failure that occurred before

childbirth, 2) preeclampsia of various severity before childbirth with to the development of acute liver failure in 4-8 hours after childbirth, 3) "hepatic" form (laboratory indices correspond to acute liver failure, and the clinic of gestosis had blurring (monosymptomatic) course.

It is shown that the complex intensive care allowed to ensure the survival of 70% of patients.

Key words: pre-eclampsia, HELLP-syndrome, acute fatty hepatitis of pregnant, intensive care, mortality.

Литература

- Куликов А.В., Спиринов С.В., Блауман С.И. Острая печеночная недостаточность в акушерстве // Интенсивная терапия. – 2010. – № 2. – С. 59-67.
- Грицан Г. В., Грицан А. И., Еремеев Д. П. и др. Вопросы диагностики и интенсивной терапии HELLP синдрома и острого жирового гепатоза печени // Матер. 4-й Всерос. образовательного конгресса // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии. – М. – МЕДИ ЭКСПО, 2011. – С. 35-37.
- Beucher G, Simonet N., Dreyfus M. Management of the HELLP syndrome // Gynecol Obstet Fertil. – 2008. – Vol. 36, № 12. – P. 1175-1190.
- Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management // A BMC Pregnancy Childbirth. – 2009. – Vol. 9, № 8. – P. 113-124.
- Hay J.E. Liver disease in pregnancy // Hepatology. – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 1067-1076.
- Joshi D., James A., Quaglia A. et al. Liver disease in pregnancy // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 13. – P. 594-605.
- Mihu D., Costin N., Mihu C. M. et al. HELLP syndrome – a multisystemic disorder // J. Gastrointest. Liver Dis. – 2007. – Vol. 16, № 4. – P. 419-424.
- Pokharel S.M., Chattopadhyay S.K., Jaiswal R. et al. HELLP syndrome – a pregnancy disorder with poor prognosis // Nepal Med. Coll. J. – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 260-263.
- Rakheja D., Bennett M.J., Rogers B.B. Long-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency: a molecular and biochemical review // Lab Invest. – 2002. – Vol. 82, № 7. – P. 815-824.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Obstetric cholestasis. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) // Guideline. – 2006. – P. 10-43.

Сведения об авторах

Грицан Галина Викторовна – д.м.н., доцент каф. анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: gritsan67@mail.ru.

Грицан Алексей Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: gritsan67@mail.ru.

Еремеев Дмитрий Петрович – зав. отделением анестезиологии и реанимации БМУЗ «Родильный дом №5», Красноярск; e-mail: dubik73@yandex.ru.

Янковский Роман Вадинович – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: yanroman@yandex.ru.