

УДК 618.3–06

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ HELLP-СИНДРОМА

Башкова Д.И.

*ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь,
e-mail: ariabashkova@gmail.com*

HELLP синдром – это осложнение нормально протекающей беременности, которое может повлечь за собой угрозу жизни матери и плода, характеризующееся гемолизом (Hemolysis), повышением уровня печеночных ферментов (Elevated Liver Enzymes Level) и снижением уровня тромбоцитов (Low Platelets Level). Дополнительно неизвестны причины возникновения заболевания, но считается, что к факторам риска могут быть отнесены возраст, многоплодная беременность, белая раса или европеоидный тип, а также неблагоприятные исходы предыдущих беременностей. Симптомы и признаки, такие как гипертензия, протеинурия, слабость, утомляемость, боли, желтуха и др., могут также сопровождать другие заболевания, например, преэклампсию. Но все проявления HELLP-синдрома могут привести к материнским осложнениям: гематологические: ДВС-синдром, кровотечения, гематома, сердечно-сосудистые: остановка сердца, ишемия миокарда, дыхательные: отек легких, легочная недостаточность, эмболии, респираторный дистресс-синдром, ЦНС: кровоизлияние/инсульт, отек мозга, тромбоз центральных вен, отслойка сетчатки, мочевыводящая система: острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, требующая диализа, инфекции. Относительно плода также возможны неонатальные осложнения HELLP-синдрома: преждевременные роды, задержка внутриутробного роста, тромбоцитопения. В связи с тем, что патофизиологические основы HELLP-синдрома недостаточно выяснены имеет смысл собрать и обобщить имеющиеся данные относительно данного синдрома.

Ключевые слова: HELLP, гемолиз, акушерские осложнения, преэклампсия

PATHOGENETIC BASES OF HELLP SYNDROME

Bashkova D.I.

Academician Y.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: ariabashkova@gmail.com

HELLP syndrome is a complication of a normal pregnancy that can lead to a threat to the life of the mother and fetus, characterized by hemolysis (Hemolysis), an increase in the level of liver enzymes (Elevated Liver Enzymes Level) and a decrease in the level of platelets (Low Platelets Level). The causes of the disease are not known for certain, but it is believed that risk factors may include age, multiple pregnancy, white race or Caucasoid type, as well as adverse outcomes of previous pregnancies. Symptoms and signs, such as hypertension, proteinuria, weakness, fatigue, pain, jaundice, etc., may also accompany other diseases, such as preeclampsia. But all manifestations of HELLP-syndrome can lead to maternal complications: hematological: DIC-syndrome, bleeding, hematoma, cardiovascular: cardiac arrest, myocardial ischemia, respiratory: pulmonary edema, pulmonary insufficiency, embolism, respiratory distress syndrome, CNS: hemorrhage/stroke, brain edema, Central vein thrombosis, retinal detachment, urinary system: acute renal failure, chronic renal failure insufficiency requiring dialysis, infection. Regarding the fetus, neonatal complications of HELLP syndrome are also possible: premature birth, intrauterine growth retardation, thrombocytopenia. Due to the fact that the pathophysiological basis of HELLP-syndrome is not sufficiently clarified, it makes sense to collect and summarize the available data on this syndrome.

Keywords: HELLP, hemolysis, obstetric complications, preeclampsia

HELLP-синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, гемолитической анемией и дисфункцией печени, возникающей в результате микроваскулярной эндотелиальной активации и травм клеток.

Первые шаги в изучении HELLP-синдрома были совершены в начале 20 века, однако именно в 1982 году L. Weinstein дал современное название данному синдрому. HELLP-синдром встречается в 0,1–0,6% случаев всех беременностей и в 4–12% беременностей у пациенток с преэклампсией и обычно проявляется между 27 недель и периодом родов либо в послеродовой период (15–30% случаев) [1].

Имеется несколько взглядов относительно причин возникновения и развития данного синдрома.

1. HELLP – синдром долгое время рассматривался как вариант преэклампсии. Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, которое возникает во второй половине беременности (соответственно после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с развитием протеинурией, нередко, отеком, и возникновение проявлений полиорганной (затрагивающей несколько органов) и/или полисистемной (влияющей на органы в рамках одного системного комплекса) дисфункции или недостаточности.

При развитии преэклампсии возникает дефектное плацентарное ремоделирование сосудов на 16–22 недели беременности с вторичной волной трофобластической инвазии в децидуальную оболочку эндоме-

трия. Возникшие изменения приводят к неадекватной перфузии плаценты недостаточной для функционирования и развития плода.

В ответ плацента высвобождает биологически активные вещества, плацентарные факторы такие как растворимый сосудистый эндотелиальный фактор роста 1 (sVEGFR-1), который связывается с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и плацентарным фактором роста (PGF), вызывая дисфункцию эндотелиальных клеток и клеток плаценты, предотвращая возможность их связывания с эндотелиальными клеточными рецепторами. В результате возникает гипертензия, протеинурия и повышение активности тромбоцитов и их склонности к агрегации.

Более того, активация коагуляционного каскада вызывает уменьшение количества тромбоцитов в связи с их адгезией на поврежденный и активированный эндотелий сосудов, также к развитию микроангиопатического гемолиза, вызванному сдвигом эритроцитов, когда они проходят через капилляры с отложениями тромбоцитов. Мультиорганный микроваскулярная травма и некротические изменения, возникающие в капиллярах, способствуют возникновению печеночной дисфункции, способствующую развитию Hellp – синдрома [2].

2. Острое материнское иммунное отторжение возникает в связи с реакцией иммунокомпетентных материнских клеток с генетически отличными клетками плода, которые меняют иммунный баланс матери и плода и вызывающее эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов и агрегацию, и артериальную гипертензию [3].

3. Врожденные ошибки окислительно-метаболизма жирных кислот, мутации длинных и средних цепей жирных кислот, которые являются причиной повреждения печени в результате недостаточного митохондриального окисления жирных кислот, требуемых для синтеза кетоновых тел [4].

4. Применение лекарственных препаратов [1]. Таких как, например, хлорамфеникол или тетрациклины.

Развитие данного синдрома следует рассматривать с двух позиций: плацентарной (плод) и материнской.

Плацентарный патогенез HELLP

Синцитиотрофобластическая мембрана, которая разделяет материнскую и эмбриональную кровь имеет аномальную морфологию границ при ПЭ и HELLP. Активация плацентарного протеина 13 (ПП13) аномально при обоих синдромах, осложняющих протекающую беременность.

Высокая концентрация плацентарного протеина-13 в материнской крови в 3 триместре отражает проникновение ПП13 через апонекротический край мембраны. Аномальная концентрация ПП13 и появление других ангиогенных факторов, которые испускаются плацентой, возникает при HELLP и преэклампсии в 3 триместре и после него [2]. В окоплодной жидкости уровень плацентарного протеина-13 одинаково повышен при преэклампсии и HELLP, однако в пуповинной крови плацентарный протеин-13 снижен при преэклампсии и в несколько раз выше при HELLP [2]. Высокий уровень ПП13 в пуповинной крови может быть результатом аномального проникновения плацентарного протеина-13 из синцитотрофобласта.

Повышение уровня антиангиогенных факторов вызывает материнскую сосудистую эндотелиальную дисфункцию, которая вызывает артериальную гипертензию и гломерулярный эндотелиоз [5].

Были проведены опыты доказывающие, что повышение уровня sFlt 1 (Растворимый fms-подобный тирозинкиназа 1) у беременных мышей может вызывать развитие преэклампсии. Повышение sEng (Растворимый эндоглин) в крови беременных мышей совместно с sFlt1 вызывает синдром схожий своими клиническими проявлениями с человеческим HELLP [6].

Плацентарные выбросы биологически активных веществ при HELLP могут вызывать образование воспалительных цитокинов в материнском кровотоке [7].

В крови беременных женщин концентрация эмбриональной мРНК, кодирующей Flt-1(VEGFR-1) и эндоглин в несколько раз выше при HELLP чем в ранний период преэклампсии [2].

Уровень растворимого HLA-DR в материнской крови повышается во второй и третий триместр беременности. Повышение sHLA-DR при HELLP интерпретируется как ответная реакция иммунной системы матери против циркулирующих клеток плода, которые экспрессируют отцовские антигены [2].

Патогенетические механизмы матери

Установлено, что воспалительный ответ нормально протекающей беременности усиливается сильнее при HELLP чем при преэклампсии [7]. Быстрое развитие ДВС-синдрома при HELLP развиваться остро. Воспалительный ответ с активацией коагуляции и комплемента обусловлена частицами синцитотрофобласта и другими плацентарными веществами, которые взаимодействуют с иммунными клетками

матери и клетками эндотелия [8]. Концентрация в материнской крови С-реактивного белка, IL-6 и TNF- α больше повышается при HELLP чем при преэклампсии.

Нарушение регуляции системы комплемента может привести к тромботической микроангиопатии и развитию HELLP-синдрома. Активация сосудистых эндотелиальных клеток активирует фактор фон Виллебранда (антигеморрагический сосудистый фактор), который запускает коагуляционный каскад реакций, приводящий к агрегации тромбоцитов и который может вызывать прилипание тромбоцитов к внутренней оболочке сосудов и повышенному тромбообразованию [2].

Повреждение гепатоцитов вызывается производимым плацентой цитокином FasL(CD95L), который токсичен для клеток печени. Содержание FasL в материнской крови выше при HELLP чем при преэклампсии. FasL триггеры продукции TNF- α , которые могут индуцировать развитие некроза и апоптоза [2]. А гибель клеток гепатоцитов под действием данного цитокина соответственно приводит к нарушению функций печени и возникновению желтушности кожных покровов беременной женщины.

HELLP-синдром обычно проявляется между 27 недель беременности и родами при возрасте женщины в среднем 25 лет.

Существует широкий диапазон симптомов, которые не являясь диагностическими, могут возникать у пациенток с HELLP-синдромом.

Например, тошнота, рвота, эпигастральные боли и боли в правом верхнем квадранте, головные боли, визуальные изменения и желтуха [9]. В дополнение, у пациенток может развиваться независимый отек, который может быть периорбитальным либо отек конечностей. У некоторых беременных женщин с данным синдромом при осмотре легких может проявляться потрескивающий звук в случае развития отека легких или возникновение диспноэ [10].

Также HELLP-синдром может вызывать у пациенток: ДВС-синдром, отслойку плаценты, острую почечную недостаточность, отек легких. [11]

В таком случае заболеваемость и смертность младенца может достигать 9–24% и обычно возникает в результате отслойки плаценты, внутриматочной асфиксии или преждевременных родов [1].

Дифференциальная диагностика HELLP синдрома весьма непростая. К заболеваниям, с которыми необходимо дифференцировать HELLP-синдром относятся [11]:

1. Отслойка плаценты.
2. Острый жировой гепатоз беременных.

3. Анемия и тромбоцитопения.
4. Антифосфолипидный синдром в совокупности с беременностью.
5. Эклампсия.
6. Гемолитическая анемия.
7. Гемолитический Уремический синдром.
8. Рвота беременных.
9. Гипертензия и возникновение сопутствующей беременности.
10. Нефролитиаз.
11. Язвенная болезнь.
12. Преэклампсия.
13. Тромбоцитопения беременных.
14. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.
15. Вирусный гепатит.
16. Цитомегаловирусная инфекция и инфекционный мононуклеоз [1].
17. Кокаиновая наркомания [1].

Список литературы

1. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина.– 2009 – С. 311–316.
2. Abildgaard U., Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2013. – №166 – P. 117–123.
3. Zhou Y., McMaster M., Woo K. et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome // *Am. J. Pathol.* – 2002. – V. 160. – P. 1405–1423.
4. Nelson J., Lewis B., Walters B. The HELLP syndrome associated with fetal medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency // *Journal of Inherited Metabolic Diseases.* – 2000. – V.23. = P. 518–519.
5. James J.L., Whitley G.S., Cartwright J.E. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces // *Journal of Pathology.* – 2010. – V. 221. – P. 363–378.
6. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia // *Journal of Clinical Investigation.* – 2003. – V. 111. – P. 649–658.
7. Landi B., Tranquilli A.L. HELLP syndrome and placental inflammatory pathology // *Minerva Ginecologica.* – 2008. – V. 60. – P.389–398.
8. van der Post JAM, Lok CAR, Boer K., Sturk A., Sargent I.L., Nieuwland R. The function of microparticles in preeclampsia // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* – 2011. – V. 37. – P. 146–152.
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. HELLP-синдром // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2014. – Т. 8; №2. – С. 61–68.
10. Lichtman M., Kipps T., Seligsohn U., Kaushansky K., Prchal J. Hemolytic Anemia resulting from physical injury to Red Cells. *Williams Hematology, Eighth Edition.* 8. McGraw-Hill Companies; 2010. Chapter 50.
11. Куликов А.В., Шифман Е.М., Беломестнов С.Р., Левит А.Л. Неотложная помощь при преэклампсии и её осложнениях. Эклампсия, HELLP-синдром // *Анестезиология и реаниматология.* – 2013. – №5. – С. 75–81.