

Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Lekárska fakulta

HELLP syndróm

Diplomová práca

2017

Simona Slezáková

Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Lekárska fakulta

HELLP syndróm

Diplomová práca

Študijný program: 7.1.1 Všeobecné lekárstvo

Pracovisko (katedra/ústav): I. gynekologicko-pôrodnická klinika SZU a UNB

Vedúci diplomovej práce: Doc. MUDr. Karol Plank, CSc.

Bratislava 2017

Simona Slezáková

Zadanie

Typ záverečnej práce: Diplomová práca 1. a 2. st. MUDr.

Názov: HELLP syndróm

Meno a priezvisko študenta: Simona Slezáková

Školiteľ: doc. MUDr. Karol Plank, Csc.

Katedra: 1. Gynekologicko – pôrodnicka klinika LF SZU a UNB

Meno a priezvisko vedúceho katedry: doc. MUDr. Igor Rusňák, PhD., mim. prof.

Jazyk záverečnej práce: slovenský

Dátum scválenia: 8.2. 2016

Čestné vyhlásenie

Čestne prehlasujem, že predkladanú diplomovú prácu som vypracovala samostatne, pod odborným vedením môjho školiteľa Doc. MUDr. Karola Planka, Csc. s použitím literatúry uvedenej v zozname použitej literatúry.

Zároveň čestne prehlasujem, že diplomová práca odovzdaná v elektronickej podobe sa zhoduje s prácou odovzdanou v tlačenej verzii.

V Bratislave mája 2017

.....

Pod'akovanie

Touto cestou by som chcela pod'akovať môjmu školiteľovi Doc. MUDr. Karolovi Plankovi, CSc za odbornú pomoc, usmernenia a cenné rady pri spracovaní diplomovej práce.

Abstrakt v štátnom jazyku

Slezáková, Simona. HELLP syndróm [diplomová práca]. Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave (Bratislava, Slovensko). Lekárska fakulta. I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF SZU a UNB. Školiteľ: Doc. MUDr. Karol Plank, CSc. Stupeň odbornej kvalifikácie: doktor. Bratislava: SZU, 2017. 72 s.

HELLP syndróm je závažná komplikácia tehotenstva charakterizovaná hemolýzou, zvýšením pečeňových enzýmov a trombocytopéniou. HELLP syndróm je tiež popisovaný ako ťažká forma preeklampsie, ktorá súvisí so značnou materskou a perinatálnou morbiditou a mortalitou. HELLP sa vyskytuje u 0,11 - 0,89% tehotenstiev. Prvýkrát pomenoval HELLP syndróm Weinstein v roku 1982. Typicky sa vyskytuje medzi 27. a 37. týždňom tehotenstva alebo okamžite po pôrode (do 48 hodín po pôrode). Pacientky s HELLP syndrómom sa môžu sťažovať na nevoľnosť, epigastrickú bolesť alebo bolesť v pravom hornom kvadrante, nauzeu alebo zvracanie. Hypertenzia a proteinúria môžu chýbať. Patofyziológia HELLP syndrómu nie je presne definovaná, ale za hlavnú príčinu sa považuje dysfunkcia endotelu: vytváranie fibrínových sietí v malých krvných cievach vedie k mikroangiopatii a hypoperfúzií tkaniva a zvýšenej spotrebe krvných doštičiek. Jedinou kauzálnou terapiou je okamžité ukončenie gravidity. Pôrod do 48 hodín po vyhodnotení a stabilizácii klinického stavu matky je voľbou medzi 27. až 34. týždňom gravidity. Expektačný manažment po dobu 48-72 hodín sa berie do úvahy pred 27. gestačným týždňom.

Kľúčové slová: HELLP syndróm, preeklampsia, eklampsia, hypertenzia

Abstrakt v cudzom jazyku

Slezáková, Simona. HELLP syndrome. [doctor thesis]. Slovak Medical University in Bratislava (Bratislava, Slovakia). Faculty of Medicin. 1st Gynecologicalpulmonary Clinic SMU and UNB. Tutor: Doc. MUDr. Karol Plank, CSc. Degree of qualification: doctor. Bratislava: SZU, 2017. 72 p.

HELLP Syndrome is a serious complication in pregnancy characterised by haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. HELLP syndrome is also described as a severe form of preeclampsia which is also associated substantial maternal and perinatal morbidity and mortality. HELLP occurs in 0,11 – 0,89 % of pregnancies. HELLP was named by Weinstein in 1982. HELLP typically occurs between 27 and 37 weeks of pregnancy or immediately postpartum (until 48 hours after childbirth). The patients with HELLP syndrome may present complain of malaise, epigastric or right upper quadrant pain, and nausea or vomiting. Hypertension and protein urea may be absent. Pathophysiology of HELLP syndrome is not well-defined but endothelial dysfunction is considered the main underlying problem: fibrin forms cross linked networks in the small blood vessel, causing microangiopathy and tissutal hypo perfusion, and platelets are consumed. The only one causal therapy is immediate delivery. Delivery within 48 hours after evaluation, stabilization of the maternal clinical condition is the choice at at 27 to 34 weeks of gestation. Expectant management for more than 48–72 hours may be considered in pregnant women before 27 weeks of gestation.

Keywords: HELLP syndrome, preeclampsia, eclampsia, hypertension

Obsah

Obsah	7
Zoznam tabuliek	10
Zoznam skratiek a značiek	11
Úvod	13
1 Hypertenzia v tehotenstve	15
1.2 Definícia hypertenzie.....	15
1.3 Klasifikácia hypertenzie v gravidite.....	15
1.3.1 Preexistujúca hypertenzia.....	16
1.3.2 Gestačná hypertenzia.....	16
1.4 Nefarmakologická liečba.....	17
1.5 Farmakologická liečba.....	17
1.6 Dlhodobé následky.....	18
2 Preeklampsia	19
2.1 Definícia.....	19
2.2 Rizikové faktory.....	19
2.3 Diagnostické kritéria.....	19
2.3.1 Hypertenzia.....	19
2.3.2 Proteinúria.....	20
2.3.3 Edémy.....	21
2.3.4 Hmotnostný prírastok.....	21
2.4 Laboratórne parametre.....	22
2.5 Liečba.....	22
3 Eklampsia	23
3.1 Definícia.....	23
3.2 Patogenéza.....	23
3.3 Klinické príznaky.....	24
3.4 Komplikácie.....	25
3.5 Laboratórne parametre.....	25
3.6 Diferenciálna diagnostika.....	26
3.7 Liečba.....	26
3.8 Ukončenie tehotenstva.....	27

4 HELLP syndróm.....	28
4.1 História.....	28
4.2 Incidencia.....	28
4.3 Diagnostické kritériá.....	29
4.3.1 Hemolýza.....	29
4.3.2 Trombocytopénia.....	30
4.3.3 Elevácia pečeňových enzýmov	30
4.4 Etiológia.....	30
4.4.1 Abnormálny vývoj placenty.....	30
4.4.2 Porucha odstraňovania starých častí trofoblastu.....	31
4.4.3 Dysfunkcia endotelu.....	32
4.4.4 Neurokinín B.....	33
4.4.5 Oxidačný stres.....	34
4.4.6 Genetické faktory.....	34
4.4.7 Porucha imunologickej adaptácie.....	34
4.4.8 Teória hyperdynamickej cirkulácie.....	36
4.4.9 Teória zmeny parciálneho tlaku kyslíka	37
4.5 Klinické prejavy.....	37
4.6 Priebeh ochorenia.....	38
4.7 Diagnostika	39
4.7.1 Laboratórne parametre.....	39
4.7.2 Ostatné diagnostické postupy.....	40
4.7.3 Možnosti predikcie HELLP syndrómu.....	41
4.7.4 Vyšetrenie plodu.....	44
4.8 Diferenciálna diagnostika.....	47
4.8.1 Diferenciálna diagnostika trombocytopénie.....	48
4.8.2 Diferenciálna diagnostika poškodenia pečene.....	50
4.9 Komplikácie.....	50
4.9.1 Diseminovaná intravaskulárna koagulácia.....	51
4.9.2 Poškodenie pečene, subkapsulárny hematóm a ruptúra pečene.....	51
4.9.3 Pľúcny edém.....	52
4.9.4 Abrupcia placenty.....	52
4.9.5 Encefalopatia.....	53
4.9.6 Edém mozgu.....	53

4.9.7	Peripartálna kardiomyopatia.....	53
4.9.8	Slepota.....	54
4.9.9	Intracerebrálne krvácanie.....	54
4.9.10	Akútne renálne zlyhanie.....	54
4.10	Terapia.....	56
4.11	Manažment	59
4.12	Prevenčia.....	60
4.12.1	Rizikové faktory.....	60
4.12.2	Protektívne faktory.....	61
4.13	Anestézia a analgédia pri HELLP syndróme.....	61
4.13.1	Neuroaxiálne blokády.....	61
4.13.2	Celková anestézia.....	63
5	Novorodenec matky s preeklampsiou, eklampsiou a HELLP syndrómom.....	64
	Záver.....	66
	Zoznam použitej literatúry.....	68

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1 Klasifikácia hypertenzie v gravidite.....	10
Tabuľka 2 Klasifikácia NHBPEP.....	20
Tabuľka 3 Hodnotenie strát bielkovín v moči.....	21
Tabuľka 4 Diagnostické kritéria eklampsie.....	23
Tabuľka 5 Diagnostické kritériá HELLP syndrómu.....	29
Tabuľka 6 Biofyzikálny profil.....	47

Zoznam skratiek a značiek

AC	obvod bruška plodu
ACR	pomer albumín/kreatinín
AFI	index plodovej vody
ALT	alaninimino transferáza
AST	aspartátamino transferáza
Aptt	tromboplastínový čas
AT	antitrombín
BMI	body mass index
CNS	centrálny nervový systém
CRP	C-reaktívny proteín
DVP	najhlbší vertikálny pool
EFW	odhadovaná hmotnosť plodu
GIT	gastrointestinálny trakt
GMT	gamaglutamyltransferáza
HELLP	syndróm hemolýzy, elevácie pečeneových enzýmov, trombocytopenia
HLA	antigény hlavného histokompatibilného systému
HUS	hemolyticko – uremický syndróm
ICSI	intracytoplazmatická injekcia spermií
INR	mezinárodný normalizovaný pomer
IUGR	intrauterinná rastová reštrikcia
IVF	in vitro fertilizácia
LD	laktátdehydrogenáza

MHC	hlavný histokompatibilný komplex
NK	natural killer cells
NST	non – stres test
PAPP-A	plazmatický špecifický tehotenský proteín A
PDGF	rastový faktor ovplyvňujúci doštičky
PIGF	placentárny rastový faktor
PP13	placentárny proteín 13
PPEX	plazmaferéza
RDS	Respiratory Distress Syndrome
sEng	solubilný endoglin
sFlt-1	solubilná fms-like tyrozínkináza 1
STBM	mikročastice syncytiotrofoblastu
TFPI	inhibitor tkanivového faktora
TKd	diastolický krvný tlak
TKs	systolický krvný tlak
TTP	trombotická trombocytopenická purpura
VEGF	vaskulárny endoteliálny rastový faktor
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia

Úvod

HELLP syndróm je zriedkavou ale potenciálne veľmi závažnou komplikáciou v tehotenstve. Častejší výskyt HELLP syndrómu je u tehotných žien s hypertenziou. Udáva sa, že 10 – 20 % preeklamsií a eklamsií sa nakoniec vyvinie ako HELLP syndróm. Vzniknúť však môže aj bez prítomnej hypertenzie. V súčasnosti sa predpokladá, že predstavuje samostatnú ťažkú formu preeklampsie. Niektoré štúdie toto stanovisko spochybňujú, pretože 15 – 20 % pacientok nemá pred stanovením diagnózy hypertenziu ani proteinúriu.

Výskyt HELLP syndrómu je v populácii tehotných žien udávaný 0,11 – 0,89 % zo všetkých živonarodených. Priemerný vek tehotných žien s HELLP syndrómom je v rozmedzí 23 – 26 rokov. Väčšina prípadov je diagnostikovaná medzi 28. až 36. týždňom gravidity. Približne 80 % prípadov je diagnostikovaných pred 37. týždňom gravidity. U 30% tehotných žien sa môže HELLP syndróm vyvinúť post partum. Najčastejšie do 48 hodín, ojedinele aj do 7. popôrodného dňa.

V súčasnosti nie je príčina HELLP syndrómu detailne objasnená. Etiológia HELLP syndrómu je popisovaná v súvislosti s preeklampiou, nakoľko majú tieto ochorenia spoločné mnohé patofyziologické mechanizmy. Pri preeklampsii sa predpokladá multifaktoriálna etiológia.

Diagnóza HELLP syndrómu je založená najmä na laboratórnom vyšetrení. Laboratórnymi znakmi HELLP syndrómu sú hemolýza, elevácia hepatálnych parametrov a trombocytopenia. Ak nie sú prítomné všetky laboratórne znaky, jedná sa o parciálny HELLP syndróm.

Predpovedať rozvoj tejto komplikácie možno jedine v prípade, keď sa HELLP syndróm rozvíja spolu s príznakmi preeklampsie. V tom prípade sa uplatňuje vyšetrenie rizikových biochemických markerov preeklampsie (rastový faktor PIGF) v kombinácii s dopplerovským hodnotením prietokov arteria uterina. Preklinickou známkou endoteliálnej dysfunkcie sú zmeny hladín cirkulujúcich faktorov v sére pacientky. Ide o tzv. angiogénne faktory (rastové faktory VEGF, PIGF a solubilné faktory sFlt-1, sEng), ktoré sa môžu využiť pri predikcii alebo skorej diagnostike preeklampsie.

Pri preeklampsii alebo HELLP syndróme je nevyhnutné zhodnotiť stav plodu. Cieľom prenatálnej starostlivosti je zabrániť hypoxii a instrauterinnému úmrtiu plodu. V prevencii komplikácii novorodencov matiek s preeklampsiou je dôležitá dôsledná prenatálna starostlivosť. V prípade komplikácii je potrebné ukončiť graviditu na špecializovanom pracovisku – v perinatologickom centre, kde je k dispozícii jednotka intenzívnej starostlivosti pre novorodenca. Kvalita tejto starostlivosti ovplyvňuje šance dieťaťa na prežitie.

1 Hypertzia v tehotenstve

Hypertenzia v gravidite predstavuje jednu z hlavných príčin materskej, fetálnej, neonatalnej mortality a morbidity.(1)

Komplikuje 15 % tehotenstiev a zodpovedá za takmer 25 % hospitalizácii pred pôrodom. Ženy s hypertenziou v gravidite majú vyššie riziko závažných komplikácií ako abrupcia placenty, mozgová príhoda, diseminovaná intravaskulárna koagulácia a orgánové zlyhanie. Plod je ohrozený intrauterinnou retardáciou, nezrelosťou a intrauterinným odumretím. (2)

Počas fyziologickej gravidity krvný tlak v druhom trimestri klesá približne o 15 mm Hg. V treťom trimestri sa tlak zvyšuje a jeho hodnoty môžu hodnoty prekročiť hodnoty pred graviditou. Zmeny krvného tlaku počas gravidity sa týkajú normotenzných aj hypertenzných žien. (1)

1.2 Definícia hypertenzie

Definícia hypertenzie v gravidite sa zakladá na absolútnych hodnotách krvného tlaku (TKs \geq 140 mmHg alebo TKd \geq 90 mmHg).

Hypertenziu v gravidite je nutné potvrdiť dvoma rôznymi meraniami pomocou ortuťového alebo anaeroidného tlakomeru. Meranie sa robí v sede alebo v ľahu na ľavom boku. Na meranie krvného tlaku v gravidite sa môžu použiť iba validované tlakomery a validované prístroje na 24-hodinové monitorovanie TK. (2)

1.3 Klasifikácia hypertenzie v gravidite

V gravidite sa nepoužívajú stupne hypertenzie (1. až 3. stupeň) ako u pacientov s esenciálnou hypertenziou, ale delí sa na miernu (140 – 159/90 – 109 mm Hg) a závažnú hypertenziu (\geq 160/110 mm Hg). Ďalšie delenie hypertenzie v gravidite uvádza tabuľka 1. (3)

Tabuľka 1: Klasifikácia hypertenzie v gravidite (4)

Preexistujúca hypertenzia	hypertenzia diagnostikovaná pred tehotenstvom alebo do 20. týždňa tehotenstva
Gestačná hypertenzia	sa objavuje po 20. týždni tehotenstva a ustupuje 42 dní po pôrode
Preexistujúca hypertenzia s nasadajúcou gestačnou hypertenziou	
Neklasifikovaná hypertenzia	zahŕňa ženy u ktorých nie sú údaje o krvnom tlaku pred tehotenstvom alebo z prvej polovice tehotenstva

1.3.1 Preexistujúca hypertenzia

Vyskytuje sa v 1 – 5% gravidít. Patofyziológia preexistujúcej hypertenzie je zhodná s esenciálnou hypertenziou, ojedinele môže ísť aj o sekundárnu artériovú hypertenziu, ktorá nebola diagnostikovaná pred graviditou. Je definovaná ako hodnoty TK $\geq 140/90$ mmHg, ktoré boli prítomné už pred graviditou alebo sa objavili pred 20. týždňom tehotenstva. Ak sa k preexistujúcej hypertenzii počas gravidity pridruží proteinúria, ide o preexistujúcu hypertenziu s nasadajúcou gestačnou hypertenziou s proteinúriou. (2)

1.3.2 Gestačná hypertenzia

Vyskytuje sa v 6 – 7% gravidít. Ide o hypertenziu navodenú graviditou. Jej patofyziológia nie je úplne objasnená, kľúčovou je endotelová dysfunkcia. Častejšie sa vyskytuje pri prvej gravidite, viacplodovej gravidite a u pacientok s diabetes mellitus. Začína sa po 20. týždni gravidity a ustupuje do 42 dní po pôrode. Ak je sprevádzaná novovzniknutou proteinúriou $\geq 0,3$ g/24h, ide o preeklampsiu. V súčasnosti sa opuchy nepovažujú za diagnostické kritérium pre preeklampsiu, pretože sa vyskytujú až u 60% tehotných žien. (2)

1.4 Nefarmakologická liečba

Nefarmakologická liečba je odporúčaná pri TKs 140 – 150 mmHg alebo TKd 90 – 99 mmHg. Režimové opatrenia zahŕňajú monitorovanie stavu, obmedzenie aktivít, pokoj na lôžku. V strave sa nemá obmedzovať soľ (5)

Niekedy je nutná krátkodobá hospitalizácia pre potvrdenie diagnózy a vylúčenie závažných foriem hypertenzie. Neodporúča sa redukcia hmotnosti, ani u obéznych žien, pretože môže viesť k nízkej pôrodnej hmotnosti plodu. U žien s nadváhou je vhodná diétna konzultácia. Je dôležité udržiavanie priemerného hmotnostného prírastku, ktorý by mal byť 11,2 – 15,9 kg pre ženy s BMI < 25 kg/ m², 6,8 – 11,2 kg pre ženy s BMI 25 – 29,9 kg/ m² a < 6,8 kg pre ženy s BMI ≥ 30 kg/ m² . (2)

1.5 Farmakologická liečba

Farmakologická liečba hypertenzie v gravidite sa riadi odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment kardiovaskulárnych ochorení v tehotenstve z roku 2011 a odporúčaniami ESC a Európskej hypertenziologickej spoločnosti (ESH) pre manažment artériovej hypertenzie z roku 2013. (6)

Začatie liečby sa odporúča pri TK 140/90 mmHg v prípade gestatačnej hypertenzie, preexistujúcej hypertenzie s nasadajúcou gestačnou hypertenziou a hypertenzia so subklinickým orgánovým poškodením. Za akútnu situáciu s potrebou hospitalizácie bez ohľadu na typ hypertenzie sa považuje systolický TK ≥ 170 mmHg alebo diastolický TK ≥ 110 mmHg. (5)

Liečba hypertenzie v gravidite predstavuje závažný medicínsky problém. Voľba antihypertenzív v gravidite je limitovaná ich potenciálnym dosahom na plod a bezpečnosť jednotlivých liekov z etických dôvodov nie je možné testovať. Metyldopa je jediný liek, ktorého bezpečnosť bola v gravidite bola dostatočne preukázaná. Vo farmakologickej liečbe hypertenzie v gravidite je odporúčané použitie metyldopy, babetalolu, metoprololu, nefedipínu a isradipínu. (2)

Súčasné podávanie magéziu sulfátu, môže spôsobiť ťažkú hypotenziu. Diuretiká sa podávajú v nízkych dávkach pri preexistujúcej hypertenzii, pokiaľ boli podávané aj pred tehotenstvom. Diuretiká sa nepodávajú pri preeklampsii, z dôvodu zníženého plazmatického volumu. Podávanie kyseliny acetylsalicylovej v dávke 75 mg denne je odporúčané u žien s vysokým rizikom vzniku preeklampsie alebo s viac ako jedným rizikom faktorom stredného rizika rozvoja preeklampsie (prvá gravidita, vek ≥ 40 rokov, interval medzi tehotenstvami > 10 rokov, BMI ≥ 35 kg/m² pri prvom vyšetrení v tehotenstve, výskyt preeklampsie v rodine a viacpočetné tehotenstvá). Kyselinu acetylsalicylovú je potrebné začať podávať od 12. týždňa tehotenstva a pokračovať až do pôrodu. (1)

Tlak sa po pôrode často zvyšuje. Laktácia nevedie k zvyšovaniu krvného tlaku. Všetky antihypertenzíva sa vylučujú do materského mlieka, ale ich koncentrácia v mlieku je nízka, s výnimkou propranololu a nifedipínu. Metyldopa, ktorá je považovaná za najbezpečnejšie antihypertenzívum počas gravidity, nie je vhodná v období laktácie pre riziko popôrodnej depresie. (2)

1.6 Dlhodobé následky

Ženy, ktoré prekonali hypertenziu v gravidite, sú v nasledujúcich graviditách ohrozené rekurenciou. Z dlhodobého hľadiska majú ženy, ktoré prekonali gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu, vyššie kardiovaskulárne riziko, najmä riziko artériovej hypertenzie, náhlejšie cievné mozgové príhody a ischemickej choroby srdca. Na zníženie tohto rizika je potrebné dlhodobé sledovanie, ovplyvňovanie metabolických faktorov a faktorov životného štýlu a pravidelné kontroly krvného tlaku. (2)

2 Preeklampsia

2.1 Definícia

Preeklampsia je multisystémové ochorenie vyskytujúce sa výlučne v gravidite alebo v rannom šestonedelí. Najčastejšie je charakterizovaná ako hypertenzia vznikajúca po 20. týždni gravidity, sprevádzaná proteinúriou nad 300 mg bielkovín za deň. Niektoré pacientky majú len miernu alebo žiadnu proteinúriu. Iné môžu mať výrazné opuchy i bez klinických príznakov hypertenzie. Preeklampsia sa tiež definuje ako hypertenzia prejavujúca sa po 20. týždni gravidity, ktorá je sprevádzaná poškodením orgánov dôležitých pre matku i plod (cievy, placenta, obličky, pečeň, mozog, krvotvorný systém, pľúca...). Zmeny orgánových funkcií sú reverzibilné. Hypertenzia sa normalizuje do 6 týždňov po pôrode. (4)

2.2 Rizikové faktory

Medzi rizikové faktory preeklampsie patrí výskyt preeklampsie v osobnej a rodinnej anamnéze, vysoký vek matky, zvyšujúci sa interval medzi tehotenstvami, preexistujúca hypertenzia, choroby obličiek, obezita, diabetes, autoimunitné ochorenia, antifosfolipidový syndróm, hyperhomocysteinémia, stres, čierna rasa, malnutricia, abnormality plodu, uroinfekcia, molárna gravidita, hydrops, chromozomálne anomálie, štrukturálne kongenitálne anomálie, viacplodová gravidita. (8)

2.3 Diagnostické kritéria

2.3.1 Hypertenzia

Hypertenzia je hlavným príznakom preeklampsie. WHO definuje artériovú hypertenziu ako hodnoty systolického krvného tlaku ≥ 140 mmHg a/alebo diastolického krvného tlaku ≥ 90 mmHg, ktoré sú zistené aspoň pri dvoch po sebe nasledujúcich

meraniach. Hodnota diastolického tlaku ≥ 110 mmHg je kritériom hypertenzie bez nutnosti opakovaného merania. Najčastejšie používaná klasifikácia hypertenzie vytvorila Americká národná skupina pre výchovný program vysokého krvného tlaku v tehotenstve (NHBPEP). (4) Klasifikácia je zhrnutá v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Klasifikácia NHBPEP (4)

1	Chronická hypertenzia	Hypertenzia pre 20. týždňom gravidity, alebo neustupujúca 12 týždňov po pôrode
2	Preeklampsia – eklampsia	Preeklampsia definovaná novo vzniknutou hypertenziou a proteinúriou
3	Preeklampsia superponovaná na chronickú hypertenziu	Zahŕňa pacientky s pridruženou proteinúriou, trombocytopéniou a eleváciou pečenej enzýmov
4	Gestačná hypertenzia	Hypertenzia vzniknutá de novo bez významnej proteinúrie, pri normalizácii tlaku do 3 mesiacov po pôrode ide o tranzitnú hypertenziu

2.3.2 Proteinúria

Proteinúria v tehotenstve je definovaná ako strata bielkovín močom presahujúca 300 mg za 24 hodín. Proteinúria pri preeklampsii vzniká poškodením bazálnej membrány glomerulov a znížením spätnej resorbcie proteínov v tubuloch. Renálna glomerulárna endotelioza vzniká na podklade hyalínnej a tukovej degenerácie glomerulárneho systému. Vyšetrenie strát bielkovín počas jedného dňa sa označuje ako tzv. kvantitatívna proteinúria. Mikroalbuminúria je vylučovanie malého množstva albumínu močom. Vyšetrenie mikroalbuminúrie z jednej náhodnej vzorky nie je optimálne. Vyšetrenie jednej vzorky moču, ktoré zvýši výpovednú hodnotu výsledku, vychádza z pomeru koncentrácie albumínu ku kreatinínu. Tento pomer sa označuje skratkou ACR (albumin/creatinine ratio). Za významnú proteinúriu sa považuje hodnota $ACR > 30$. Fyziologické a abnormálne hodnoty sú zhrnuté v tabuľke 3. V klinickej praxi sa proteinúria orientačne stanovuje testovacími reagenčnými papierikmi. Pri interpretácii výsledkov je nutné zvážiť

pH, špecifickú hmotnosť, počet baktérií, leukocytov koncentráciu hemoglobínu v moči. Pri pozitívnom náleze je nutné kvantitatívne vyšetrenie v moči.(3)

Tabuľka 3:Hodnotenie strát bielkovín v moči (4)

Vzorka	Normálna hodnota	Mikroalbuminúria	Signifikantná proteinúria
Náhodná vzorka		ACR (g/mol kreatinínu)	
	< 3,5		>30
Časovaná vzorka		Vylučovanie albumínu (ug/min)	
	< 20		> 200
Zber moču		Vylučovanie albumínu (mg/24 h)	
	< 30	30 – 300	>300

2.3.3 Edémy

Edémy vznikajú pri cievnej vazokonstrikcii a úniku plazmy do tkaniva pri poklese sérovej koncentrácie bielkovín. Dochádza k redukcii intravaskulárneho objemu a akumulácii tekutiny v tkanivách. Náhly prírastok hmotnosti je varovným príznakom preeklampsie. Opuchy sa najskôr objavujú na dolných končatinách. Perimaleolárne opuchy u normotenzných žien sú častou klinickou známkou tretieho trimestra gravidity a svedčia o dobrej placentárnej produkcii estrogénu. Izolované opuchy nezvyšujú riziko materskej a perinatálnej mortality. Pre fyziologické tehotenstvo však nie sú typické generalizované opuchy ani opuchy na tvári a na krku. Medzi najzávažnejšie príznaky patrí prítomnosť anasarky, ascitu, fluidotoraxu a fluidoperikardu. (8,4)

2.3.4 Hmotnostný prírastok

Celkový hmotnostný prírastok počas tehotenstva je okolo 12 – 15 kg. V prvej polovici tehotenstva sa hmotnosť tehotnej zvyšuje o 3 – 5 kg, v druhej polovici o 7 – 10 kg. Ideálny hmotnostný prírastok sa počíta na základe veku tehotnej a prekoncepčného BMI. Za rizikový je považovaný hmotnostný prírastok o viac ako 20 % telesnej hmotnosti. Prvým príznakom preeklampsie môže byť týždenný hmotnostný

prírastok, ktorý v treťom trimestri presahuje 1 kg. Rýchle zvyšovanie hmotnosti svedčí o retencii tekutín. (4)

2.4 Laboratórne parametre

Zhoršená funkcia obličiek vedie k hyperurikémii (viac ako 320 $\mu\text{mol/l}$). Pre posúdenie funkcie obličiek je potrebné stanoviť hodnoty urey a kreatinínu. Pri preeklampsii dochádza k zmenám plazmatických bielkovín. Klesá hladina albumínov. Globulíny, ktoré sú štrukturálne väčšie klesajú pri ťažkých formách ochorenia. Pri ťažkej preeklampsii klesá pomer albumínov/globulínov na hodnoty 1 : 1 a dochádza tiež k postupnej hemokoncentracii. Hladina hemoglobínu sa zvýši nad 14 g/l a zvýši sa i počet erytrocytov. Dôležitým zostáva i hemokoagulačné vyšetrenie. Pokles koncentrácie antitrombínu III (AT III) a fibrinogénu alebo pozitívita D-diméru a predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) sú patognomické pre vznik koagulopatie. (8)

2.5 Liečba

Vo farmakologickej liečbe preeklampsie je dôležitá úprava krvného tlaku a stabilizácia stavu umožňujúca pokračovanie tehotenstva. (3)

3 Eklampsia

3.1 Definícia

Eklampsia je najzávažnejšia komplikácia preeklampsie a hypertenzných porúch v tehotenstve. Podľa WHO je eklampsia jednou z hlavných príčin materskej mortality. Pre eklampsiu je typický záchvat tonicko – klonických kŕčov končiaci poruchou vedomia. Väčšina týchto záchvatov vzniká v súvislosti s neadekvátne liečenou preeklampsiou. Eklampsia je definovaná ako záchvat kŕčov vznikajúci v priebehu tehotenstva alebo do 10 dní po pôrode s spĺňa aspoň dve z nasledujúcich kritérií diagnostikovaných do 24 hodín od záchvatu: hypertenzia, proteinúria, trombocytopenia a vzostup sérovej hladiny AST. (4) Diagnostické kritéria eklampsie sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Diagnostické kritéria eklampsie (4)

Diagnostické kritéria	Hodnota
Diastolický tlak	≥ 90 mmHg
Proteinúria	300 mg bielkovín/24 hodín
Trombocyty	$< 100\ 000$ /ul
AST	$>1,5$ ukat/l

3.2 Patogenéza

Patogenéza eklamptického záchvatu nie je dostatočne objasnená. V súčasnosti sa predpokladá, že generalizovaný vazospazmus je zodpovedný za vznik hypoxie a ischémie. Ischemické zmeny sa prejavujú i na elektroencefalografickom zázname. Iná teória predpokladá, že postihnutie CNS je spôsobené náhlym zvýšením krvného tlaku. Následná porucha cievnej autoregulácie vedie k dilatácií drobných ciev v mozgu a k poškodeniu endotelu. Únikom tekutiny do interstícia vzniká mozgový edém. (4,7)

3.3 Klinické príznaky

Typický eklamptický záchvat má štyri fázy:

1. Prodrómálna fáza – je charakteristická nešpecifickými príznakmi, medzi ktoré patrí nepokoj, nauzea, fotofóbia a slabosť. Niektoré pacientky majú silné bolesti hlavy, poruchy zraku alebo bolesti v epigastiu. Toto úvodné štádium trvá obvykle krátko a môže byť prehliadnuté. Niekedy je možné pozorovať chvenie mimického svalstva v okolí úst a očí. Menej často sa vyskytujú nekoordinované pohyby svalstva horných končatín. Medzi ďalšie príznaky patrí vytáčanie očných bulbov a lateralizácia hlavy.

2. Fáza tonických kŕčov – trvá krátko, obvykle niekoľko sekúnd. V klinickom obraze dominuje kŕč žuvacích svalov, svalov hrudníka a bránice vedúci ku krátkodobému apnoe a následnou cyanózou. Tonický kŕč svalov dolných končatín a chrbtice fixuje pacientku v strnulej polohe.

3. Fáza klonických kŕčov – je obdobím najbúrlivejších príznakov. Typické sú pravidelné nekoordinované záškľby jednotlivých svalových skupín. Dýchanie je nepravidelné a povrchné. Táto fáza trvá niekoľko desiatok sekúnd až niekoľko minút.

4. Po odznení kŕčov upadá žena do kómy. Pre toto štádium je charakteristické hlboké bezvedomie, mydriáza a hlboké pravidelné dýchanie. Alterácia vedomia pretrváva niekoľko hodín a prebudení má pacientka úplnú anamnézu.

Eklamptický záchvat môže vzniknúť v antepartálnom, interpartálnom i postpartálnom období. Približne polovica záchvatov vzniká pred pôrodom, 10 – 20% v priebehu pôrodu a viac ako tretina v šestonedelí. Väčšina záchvatov v antepartálnom období vzniká po 28. gestačnom týždni. Približne 1 % vzniká pred 20. týždňom. Pokiaľ sa ochorenie prejaví v prvej polovici tehotenstva je spojené s výraznou placentárnou patológiou. Pokiaľ vznikne záchvat v šestonedelí je to najčastejšie v priebehu prvých dvoch dní po pôrode. Vzácnnejšie sú tonicko – klonické kŕče, ktoré sa objavia niekoľko dní až týždňov po pôrode. Tento stav sa označuje ako „neskorá postpartálna eklampsia“.

Riziko opakovania v nasledujúcom tehotenstve sa pohybuje okolo 2 % a výrazne súvisí s kvalitou prenatálnej starostlivosti. Riziko vzniku preeklampsie v ďalšej gravidite je

30 %. Ak vznikne ťažká preeklampsia a následná eklampsia pred 28. týždňom gravidity je riziko rekurencie až 50 %.

Niekedy môže vzniknúť eklampsia bez kŕčov. Tento stav sa označuje termínom „eklampsia bez eklampsie“. V klinickom obraze dominuje prodromálna fáza s prudkou bolesťou hlavy a vracaním, po ktorej pacientka upadá do bezvedomia. (4)

3.4 Komplikácie

Pri eklampsii je riziko vzniku závažných materských a fetálnych komplikácií. Percento ich výskytu závisí od kvality prenatálnej starostlivosti a dodržiavania odporúčaných liečebných postupov. V rozvinutých krajinách sa materská mortalita súvisiaca s eklampsiou udáva v rozmedzí 0,5 – 2,0 %. Okrem rizika materskej mortality stúpa i výskyt závažných komplikácií. Abrupcia placenty je popisovaná takmer u 10 % žien s eklampsiou. HELLP syndróm sa rozvíja asi u 10 % žien, časté je obličkové, respiračné a kardiálne zlyhanie. Plod je môže odumrieť počas kŕčov pri abrupcii placenty. V rozvinutých krajinách sa perinatálna mortalita pohybuje v rozmedzí 5 -10 %. Morbidita novorodencov je vysoká a ovplyvnená najmä rastovou restrikciou plodu a jeho nezrelosťou. Až 50 % žien s prepartálnou eklampsiou rodí predčasne. (9,4)

3.5 Laboratórne parametre

Z laboratórnych parametrov je dôležitý krvný obraz, biochemické parametre, hemokoagulačné vyšetrenie, vyšetrenie moču a močového sedimentu. V krvnom obraze je obraz miernej trombocytopénie a zvýšený hematokrit. Hemokoagulačné vyšetrenie zahŕňa stanovenie hladín fibrinogénu, antitrombínu III a D-diméru. Takmer u všetkých pacientok s eklampsiou sa dokáže hyperurikémia, hypoproteinémia, elevácia ALT, LD a AST, zvýšená hladina urey a kreatinínu. Proteinúria je sprevádzaná prítomnosťou granulovaných valcov v močovom sedimente. (8)

3.6 Diferenciálna diagnostika

Eklamptický záchvat môže mať podobný klinický obraz ako epileptický. Pri epilepsii však pacientky nemávajú hypertenziu ani proteinúriu. Pacientky s eklampsiou majú oligúriu a na rozdiel od epileptičiek nedochádza pri záchvate k úniku moču. Medzi ochorenia, ktoré môžu výskytom kŕčov pripomínať eklamptický záchvat tiež patria: cerebrovaskulárne ochorenia, hypoglykemická kóma, hyponatriémia, hypokalcémia, embólia plodovou vodou, pankreatitída, tyreotoxikóza, febrilné kŕče, feochromocytóm, lieková intoxikácia... Väčšinu z nich pomôže vylúčiť dobrá medziodborová spolupráca gynekológa s anesteziológom, internistom a neurológom. Pri pôrode môže byť možným vyvolávateľom, hysterická reakcia rodičky, ktorá môže viesť k hyperventilácii a vzniku kŕčov. (4)

3.7 Liečba

Pri liečbe eklamptického záchvatu je dôležité zabrániť poraneniám matky a zaistiť základné vitálne funkcie. V prvej fáze sa môžu dýchacie cesty zaistiť pomocou vzduchovodu (airway). Na podporu dostatočnej oxygenácie je vhodné podávať kyslík maskou v množstve 5 – 10 l/min. Saturácia kyslíkom sa meria pulzným oxymetrom. Nutné je zaistiť najmenej dva žilové vstupy a zaviesť močový katéter. Liekom voľby je intravenózne podávaný magnézium sulfát. Podáva sa v úvodnej dávke 4 – 6 g v infúzii s dobou aplikácie 5 – 10 minút, potom sa podáva kontinuálne rýchlosťou 1 g/h. V prvých hodinách po záchvate je možné zvýšiť dávku až na 2 g. Pri dlhodobom podávaní je potrebné kontrolovať obličkové funkcie a sérové koncentrácie magnézia. Pri liečbe eklamptického záchvatu je vhodné i podávanie diazepamu v intravenózne dávke 5 – 10 mg. (8,3)

Väčšina žien s eklampsiou má hypertenziu. Cieľom liečby je udržať systolický tlak v rozmedzí 140 – 160 mmHg a diastolický tlak medzi 90 – 105 mmHg. Liekom prvej voľby je dihydralazín a labetalol. Alternatívou liečby môže byť intravenózna aplikácia nitroprusidu sodného alebo isosorbiddinitrátu. (4)

3.8 Ukončenie tehotenstva

Cieľom farmakologickej liečby je stabilizácia pacientky, umožňujúca bezpečné ukončenie tehotenstva. Promptné ukončenie gravidity cisárskym rezom je jedinou kauzálnou liečbou eklmptického záchvatu a je indikované bez ohľadu na gestačný vek plodu. V prípade pokračovania tehotenstva je vysoké riziko opakovania kŕčov. Po ukončení tehotenstva musia byť pacientky minimálne 48 hodín sledované na jednotke intenzívnej starostlivosti. V intravenózne aplikácii magnéziu sulfátu je nutné pokračovať 24 – 48 hodín po pôrode alebo po poslednom záchvate. (8,4)

4 HELLP SYNDRÓM

4.1 História

HELLP syndróm prvý krát opísal Louis Weinstein v roku 1982. Hlavné laboratórne príznaky HELLP syndrómu (hemolýza, abnormálne pečeňové testy a trombocytopenia) sa zisťovali ako komplikácie preeklampsie a eklampsie už pred mnohými rokmi. V roku 1922 zverejnil hamburský lekár Stahnke prvý prípad smrteľnej eklampsie v spojení s hemolýzou a trombocytopeniou. Prichard opísal v roku 1954 kombináciu trombocytopenie, pečeňového poškodenia, poškodenia obličiek a hemolýzu ako komplex príznakov u pacientky s preeklampiou. V roku 1972 MacKay poukázal na smrteľnú ruptúru pečene u týchto pacientok a o tri roky nekrôl Killam na diferenciálnodiagnostické ťažkosti tohto ochorenia. V roku 1978 označil Goodlin túto ťažko prebiehajúcu formu preeklampsie so zlyhaním funkcie viacerých orgánov ako gestózu typu B. Weinstein opísal 29 prípadov ťažkej preeklampsie/eklamisie komplikovanej trombocytopeniou, abnormálnym periférnym krvným obrazom a abnormálnymi pečeňovými testami v roku 1982. Domnieval sa, že súbor týchto príznakov tvorí samostatnú jednotku, ktorú pomenoval HELLP syndróm. (10)

4.2 Incidencia

Výskyt HELLP syndrómu je v populácii tehotných žien udávaný 0,11 – 0,89 % zo všetkých živonarodených. Priemerný vek tehotných žien s HELLP syndrómom je v rozmedzí 23 – 26 rokov. Primiparita sa u týchto žien vyskytuje vo frekvencii 47 – 81 % prípadov. Častejší výskyt HELLP syndrómu je u tehotných čiernej rasy. Väčšina prípadov je diagnostikovaná medzi 28. až 36. týždňom gravidity. Približne 80 % prípadov je diagnostikovaných pred 37. týždňom gravidity. U 30 % tehotných žien sa môže HELLP syndróm vyvinúť post partum. Najčastejšie do 48 hodín, ojedinele aj do 7. popôrodného dňa. (11)

4.3 Diagnostické kritériá

Hellp syndróm je jednou z najzávažnejších komplikácií v tehotenstve. Názov HEELP syndrómu je odvodený z typického laboratórneho nálezu: hemolýza (H - hemolysis), elevácia pečeňových enzýmov (EL - elevated liver enzymes) a trombocytopenia (LP – low platelets). Klasifikačné systémy Tennessee a Mississippi jasne definujú diagnostické kritériá HELLP syndrómu. Klasifikáciu Mississippi vytvorili vedci z univerzity v Mississippi v USA, ktorí vychádzali z retrospektívnej analýzy viac ako 500 prípadov HELLP syndrómu. Podľa tejto klasifikácie sa na základe počtu trombocytov rozdeľujú tri triedy HEELP syndrómu. Prvá trieda predstavuje najväčšie ohrozenie pre matku i plod. U pacientok zaradených do tretej triedy sa ochorenie vyvinie v miernej forme. (4) Diagnostické kritériá HELLP syndrómu sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Diagnostické kritériá HELLP syndrómu (4)

Tennessee klasifikácia	Mississippi klasifikácia			
	Trieda	Trombocyty ($\times 10^9/l$)	AST, ALT (ukat/l)	LD (ukat/l)
Trombocyty $< 100 \times 10^9/l$ AST $> 1,17$ ukat/l LD $> 4,1$ ukat/l	I	< 50	$> 1,17$	$>4,1$
	II	50 – 100	$> 1,17$	$>4,1$
	III	100 – 150	$> 0,69$	$>4,1$

4.3.1 Hemolýza

Hemolýza je následkom deštrukcie červených krviniek. Kvôli prekážkam v mikrocirkulácii dochádza k mechanickému poškodeniu červených krviniek. Významnú úlohu hrá aj lokálny vazospazmus. Keď takto pozmeneným cievny mriežiskom prechádzajú červené krvinky, dochádza k ich poškodeniu a vznikajú nepravidelné bunky

schistocyty. Podobné zmeny však prebiehajú aj pri trombotickej trombocytopenickej purpore alebo hemolyticko – uremickom syndróme. Deštrukcia erytrocytov vedie k elevácii laktátdehydrogenázy a zníženiu hladiny hemoglobínu. Uvoľnený hemoglobín je konvertovaný na nekonjugovaný bilirubín v slezine alebo je viazaný v plazme haptoglobínom. Komplex haptoglobín – hemoglobín je eliminovaný v pečeni. Preto je nízka hladina haptoglobínu citlivým markerom hemolýzy. (9)

4.3.2 Trombocytopenia

Trombocytopenia je stav keď počet červených krviniek klesne pod $150 \times 10^9/l$. Podľa klasifikácii Tennessee je významná hodnota $< 100 \times 10^9/l$. Pri HELLP syndróme dochádza k trombocytopenii na základe konzupcie. Po aktivácii trombocyty adherujú na poškodený endotel a dochádza k rýchlejšiemu obratu doštičiek. (9,10)

4.3.3 Elevácia pečeňových enzýmov

Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov značí poškodenie pečeňových buniek a poruchu ich funkcie. Pri poškodení hepatocytov sa do cirkulácie uvoľňuje ALT a AST. Preto sa základné laboratórne vyšetrenie opiera o dôkaz zvýšenia hladiny transamináz ALT a AST. Za patologické považujeme zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov na hodnotu $\geq 1,17$ ukat/l. (4)

4.4 Etiológia

V súčasnosti nie je príčina HELLP syndrómu detailne objasnená. Etiológia HELLP syndrómu je popisovaná v súvislosti s preeklampsiou, nakoľko majú tieto ochorenia spoločné mnohé patofyziologické mechanizmy. Pri preeklampsii sa predpokladá multifaktoriálna etiológia. HELLP syndróm aj preeklampsia môžu vzniknúť len počas tehotenstva. K ich rozvoju je nutná prítomnosť placenty. (7)

4.4.1 Abnormálny vývoj placenty

Pri vývoji placenty dochádza k invázii cytotrofoblastu a remodelácii artérií. V dôsledku náhrady hladkých svalových buniek sa cievy stávajú vysokokapacitné,

nízkoodporové a neschopné vazokonstrikcie. Pri preeklampsii je invázia trofoblastu a remodelácia artérii nedostatočná. Pri fyziologickom tehotenstve sú v placente prítomné špirálové artérie. V týchto cievach sú hladké svalové bunky nahradené fibrínom. Táto remodelácia spôsobuje dilatáciu špirálových artérií. Snahou týchto zmien je zabezpečiť dostatočný prísun kyslíka a krvi placente. Zistilo, že tieto štruktúry nie sú prítomné u žien s preeklampiou. Tieto artérie neprešli remodeláciou z dôvodu nedostatočnej invázie trofoblastu. Majú zachované hladké svalové bunky, ktoré sú schopné vazokonstrikcie a môžu redukovať tok krvi do placenty. Nie sú však známe presné príčiny nedostatočnej invázie trofoblastu. Predpokladajú sa genetické, imunologické vplyvy a vplyv vonkajšieho prostredia. (12, 13, 14)

4.4.2 Porucha odstraňovania starých častí trofoblastu

Počas fyziologickej gravidity sa staré bunky syncytiotrofoblastu podliehajúce apoptóze hromadia v štruktúrach, ktoré sa nazývajú syncytiálne uzly. Tieto uzly sú veľké a ohraničené membránou. Vznikajú pri apoptóze starých buniek a krvným obehom sa dostávajú do pľúc matky. Sú vychytávané pľúcnyimi makrofágmi a do ďalšieho materského obehu sa nedostávajú. Z toho dôvodu tam nemôžu byť detekované ani nemôžu spôsobiť aktiváciu endotelu a systémovú zápalovú odpoveď. Pri preeklampsii nedochádza k odstraňovaniu starých buniek cestou syncytiálnych uzlov, ale prostredníctvom nekrózy a aponekrózy. Výsledkom je vylučovanie trofoblastického materiálu (tzv. STBM), ktorý môže prechádzať kapilárnym systémom pľúc do krvného obehu matky a spôsobuje systémovú zápalovú odpoveď. Tento vnútorný mechanizmus na rozvoj preeklampsie sám o sebe nestačí a je ovplyvnený i mnohými vonkajšími faktormi. Vonkajšie faktory sú dvojaké. V prvom prípade ide o väčšiu placentárnu masu alebo povrch (diabetes mellitus, viacpočetná gravidita, vyššie nároky na kyslík) čo súvisí s uvoľňovaním väčšieho množstva syncytiálnych uzlov. Ak sa matka nevie vysporiadať so zvýšenou náložou syncytiálnych uzlov, niektoré z nich môžu podľahnúť nekróze a prejsť cez kapilárny pľúcny systém do obehu. V druhom prípade je neadekvátne zvýšená zápalová odpoveď matky alebo je znížená schopnosť pľúcnych makrofágov vychytávať syncytiálne uzly. Výsledkom je uvoľnenie väčšieho množstva STBM do obehu matky a následný vznik preeklampsie. (15, 16, 17,19)

4.4.3 Dysfunkcia endotelu

Cievnu stenu tvoria endotelové bunky, bunky hladkého svalstva a fibroblasty. Anatomicky je cievna stena usporiadaná do troch vrstiev: intima, media a adventicia. Intima je tvorená vrstvou endotelových buniek, media pozostáva z cirkulárne usporiadaných buniek hladkého svalstva a kolagénových vlákien, adventiciu tvoria kolagénové fibroblasty a fibroblasty. Konštantné reologické vlastnosti zabezpečuje tenká bunková výstelka, nazývaná endotel. Bunky endotelu vystielajú celý cievny systém stavovcov. V tele dospelého človeka sa nachádza asi 6 biliónov endotelových buniek, ktoré majú spolu hmotnosť približne jeden kilogram. Mikrovaskulárne endotelové bunky vystielajú povrch kapilár. Menší objem krvi, ktorá obmýva povrch endotelu uľahčuje výmenu živín, hormónov a ďalších látok pri kontakte s veľkou plochou endotelového povrchu. Endotelové bunky nie sú uniformné ale majú výraznú orgánovú špecifickosť. Za fyziologických okolností nie sú endotelové bunky v priamom kontakte s prúdiacou krvou, pretože ich pokrýva glykolalyx, ochranná vrstva brániaca neúčelnej aktivácii endotelu. Bunky endotelu produkujú veľké množstvo biologicky aktívnych látok. Endotel je rozsahom tvorby týchto látok, svojou plochou a hmotnosťou najväčší autokrinný, parakrinný a endokrinný orgán v ľudskom tele. Intaktný endotel má inhibičný vplyv na zrážanie krvi, prostredníctvom faktorov, ktoré syntetizuje. Endotelové bunky zaisťujú rovnováhu trombogenézy a fibrinolýzy. Pomocou optimálnej vazodilatácie sprostredkujú dostatočný prietok krvi cievnou. Kľúčové produkty endotelových buniek sú oxid dusnatý, prostacyklín, trombomodulín a inhibítor cesty tkanivového faktora TFPI, ktoré v spolupráci s inými látkami zabezpečujú optimálnu perfúziu. Dysfunkcia endotelu je definovaná ako zlyhanie vazodilatačnej, antikoagulačnej a protizápalovej funkcie. Pri narušení integrity endotelových buniek z dôvodu chronického poškodenia cievnej steny dochádza k nadmernému alebo insuficientnému vyplavovaniu produktov endotelových buniek, ako sú cytokíny, adhezívne molekuly a rastové faktory. To spôsobí obraz chronického zápalu a vedie k alterácii cievnej permeability, vazomotoriky a zvýšenej protrombotickej aktivite. Významné zmeny sa odohrávajú i v cievach samotnej placenty. V stene špirálovitých artérií vzniká akútna ateroskleróza s fibrinoidnou nekrózou cievnej steny a infiltráciou penovými bunkami. Generalizovaná dysfunkcia endotelu je príčinou klinických prejavov preeklampsie a HELLP syndrómu. Dochádza k hypertenzii, zvýšeniu vaskulárnej permeability, ku koagulopatii a poškodeniu orgánov následkom trombotickej mikroangiopatie. Mikroangiopatické zmeny pri preeklampsii a HELLP syndróme podobné.

Pri HELLP je však preferenčne postihnuté tkanivo pečene, kde dochádza k ukladaniu fibrínových depozitov v poškodených pečenejších sinusoidoch a vzniku hepatálnych nekróz. (19,20,21)

Vaskulárne endoteliálne rastové faktory – VEGF

Skupina VEGF zahŕňa päť izoforiem polypeptidov a placentárny rastový faktor (PIGF), ktoré majú štruktúru podobnú doštičkovému rastovému faktoru (PDGF). Biologická aktivita týchto faktorov spočíva vo zvyšovaní cievnej permeability, stimulácii proliferácie endotelových buniek a v indukcii angiogenézy. VEGF sa viažu na dva typy receptorov: na fetal liver tyrosine-like (Flt-1) receptor a na kinasine domain receptor. Placenta tehotnej ženy s preeklampsiou produkuje zvýšené množstvo rozpustnej formy sFlt-1, ktorá na seba viaže VEGF a PIGF. Nie je presne známe akým spôsobom prispievajú zvýšené hladiny sFlt-1 k rozvoju preeklampsie. Zvýšená hladina sFlt-1 vedie k redukcii voľne cirkulujúcich VEGF a PIGF, čo má za následok endoteliálnu dysfunkciu. Tá sa prejaví narušením hematoencefalickej bariéry, alteráciou pečenejších funkcií alebo ovplyvnením glomerulárnej cirkulácie. Endoteliálna porucha môže spôsobiť dereguláciu hemostázy a vznik trombocytopenie. Predpokladá sa tiež, že pri znížení renálnych funkcií dochádza sekundárne k zvýšenej produkcii VEGF. Tvorba VEGF v hladkej svalovine ciev sa zvyšuje aj pri reakcii na poškodenie endotelu. Predpokladá sa, že v budúcnosti sa podarí zastaviť progresiu ochorenia pomocou liečby zameranej na normalizáciu cirkulujúcich VEGF a PIGF. V súčasnosti sa VEGF využívajú na včasnú diagnostiku preeklampsie. (18,22)

4.4.4 Neurokinín B

Neurokinín B, substancia P a neurokinín A sú neuropeptidy patriace do skupiny tachykinínov. Tachykiníny vznikajú v nervovom tkanive a v periférii účinkujú prostredníctvom receptorov NK1, NK2 a NK3. Pri preeklampsii dochádza k zvýšeniu hladiny neurokinínu B skôr ako sa objavia klinické príznaky. Preto má meranie hladiny neurokinínu využitie v predikcii preeklampsie. V súčasnosti sa testujú selektívne antagonisty NK receptorov, ktoré by sa mohli použiť ako farmakologická intervencia pri rozvoji preeklampsii. (18)

4.4.5 Oxidačný stres

Oxidačný stres je stav, pri ktorom dochádza v bunke k narušeniu redoxnej rovnováhy priamou produkciou reaktívnych kyslíkových radikálov alebo inhibíciou antioxidantných látok. Následkom je poškodenie dôležitých makromolekúl, proteínov, lipidov, DNA. Plazma pacientok s preeklampiou má nižšiu antioxidantnú aktivitu ako plazma normotenzných žien. Nízky pomer antitoxickej plazmatickej aktivity a voľných mastných kyselín spôsobuje cytotoxicitu a akumuláciu triglyceridov v endotelových bunkách. Je pravdepodobné, že u niektorých tehotných žien je záťaž vyplývajúca z vysokých hladín cirkulujúcich mastných kyselín a nízkej antitoxickej plazmatickej aktivity taká vysoká, že dochádza k poškodeniu endotelu, ktoré je charakteristické pre preeklampiou. (7, 23)

4.4.6 Genetické faktory

Riziko vzniku preeklampsie v bežnej populácii je 2 – 9%. Preeklampsia a HELLP syndróm sa v rodine opakujú s vyššou frekvenciou. Ženy, ktorých matka mala preeklampiou majú 4 až 5 násobne vyššie riziko. Genetické faktory nie sú jedinou príčinou preeklampsie ale podieľajú sa na jej vzniku. Za možnú genetickú príčinu vzniku preeklampsie sa považuje lokus materskej náchylnosti na preeklampiou na chromozóme 2p13 a defekt NADH ubichinonreduktázy. Ďalšia teória vzniku HELLP syndrómu hovorí o aktivácii komplementu s následnou zápalovou odpoveďou. Možnou príčinou je mutácia génu pre proteíny, ktoré regulujú funkciu komplementu. Ďalší gén, ktorý súvisí so vznikom HELLP syndrómom je gén FAS, kódujúci proteíny uplatňujúce sa pri apoptóze.(4,24)

4.4.7 Porucha imunologickej adaptácie

Imunologická teória predpokladá poruchu tolerancie k fetoplacentárnej jednotke, ktorá obsahuje cudzie, otcovské antigény. Preeklampsia sa častejšie vyskytuje u prvoroďčiek. Fyziologický priebeh predchádzajúcej gravidity je spojený s nižšou incidenciou preeklampsie v nasledujúcej gravidite. Predpokladaný ochranný účinok viacpočetnej gravidity zaniká po zmene partnera. Predpokladá sa, že porucha imunitnej

tolerancie k otcovským antigénom má zásadný význam pri vzniku preeklampsie. Táto porucha spomalí inváziu trofoblastu do myometria. Nedostatočná tolerancia fetoplacentárnej jednotky je spôsobená poruchou expresie glykoproteínu HLA – G a prítomnosťou anti – Gal protilátok. Nastáva aktivácia neutrofilných leukocytov, z ktorých sa degranuláciou uvoľní elastáza, poškodzujúca endotel. Pri vzniku preeklampsie hrá dôležitú rolu dĺžka trvania nechráneného pohlavného styku. Opakovaná expozícia spermiami sa podieľa na vzniku alogénnej tolerancie, ktorá imunologicky chráni v nasledujúcej gravidite fetálne antigény otcovského pôvodu. U žien, ktoré používajú bariérovú antikoncepciu sa táto tolerancia nevytvorí. (4,7)

Súvislosť s metódami IVF

Vyššia incidencia preeklampsie je u žien, ktoré otehotneli po inseminácii spermiami darcu. Hoy a spol. porovnali skupinu 152 žien, ktoré otehotneli po inseminácii spermiami darcu so skupinou 7717 žien, ktoré otehotneli bez využitia metód asistovanej reprodukcie. Zo štúdie vyplýva, že inseminácia spermiami darcu je rizikovým faktorom preeklampsie. Wang vo svojej štúdii zistil, že ženy, ktoré boli oplodnené pomocou metód IVF alebo ICSI spermiami získanými z ejakulátu majú dvojnásobne vyššie riziko gestačnej hypertenzie a preeklampsie ako ženy oplodnené prirodzenou cestou. U žien, ktoré neboli nikdy exponované spermiami partnera a boli oplodnené pomocou metódy ICSI spermiami získanými chirurgickou cestou, bolo riziko trojnásobne vyššie. (18)

Nedostatočná expresia HLA – G

Na povrchu embryonálnych buniek sú exprimované antigény otca. Tkanivo placenty obsahuje antigény materského aj otcovského pôvodu, ktoré sú v neustálom kontakte s materskou krvou. Schopnosť tolerancie tohto tkaniva je podmienená expresiou neobvyklých typov MHC 1. triedy. Ide o dva proteíny MHC triedy 1b – HLA-E a HLA-G, v kombinácii s klasickým proteínom MHC triedy 1a – HLA-C. Najväčšia pozornosť je v súčasnosti zameraná na vlastnosti molekúl HLA-G. HLA-G sa vyznačujú kodominantnou expresiou a líšia sa od klasických molekúl 1. triedy nízkym polymorfizmom, rozsiahlou posttranskripčnou úpravou a obmedzenou expresiou. Prítomnosť HLA-G zohráva dôležitú úlohu pri navodení materskej tolerancie plodu. Predpokladá sa, že chráni trofoblast pred cytotoxickou aktivitou sprostredkovanou NK bunkami. Expresia HLA-G na povrchu cytotrofoblastických buniek stimuluje produkciu cytokínov, ktoré ovplyvňujú inváziu trofoblastu. Okrem cytokínov majú pri interakcii

materského a fetálneho tkaniva úlohu aj steroidy a prostaglandíny. Interakcia medzi HLA-G a imunokompetentnými bunkami je komplexná a predstavuje kritický bod ovplyvňujúci vyvíjajúce sa tehotenstvo. Nedostatočná expresia HLA-G bunkami trofoblastu súvisí nielen s preeklampsiou, ale i s rekurentnými spontánnymi potratmi a pravdepodobne aj s ektopickou graviditou. (4)

T lymfocyty a cytokíny

Počas fyziologického tehotenstva dochádza k zníženiu aktivity T lymfocytov. Lymfocyty Th1 súvisia s bunkovou imunitou a oneskorenou hypersenzitivitou. Lymfocyty Th2 podporujú protilátkovú odpoveď a alergickú reakciu. Tehotenstvo je charakterizované prevahou Th2 odpovede. Štúdiami sa preukázalo, že u pacientok so spontánnym potratom prevažujú cytokíny produkované Th1 bunkami. Predpokladá sa tiež, že pri preeklampsii dochádza k dysbalancii medzi Th1 a Th2 lymfocytmi. (4)

Zápalové zmeny

Pri systémovom zápale dochádza k inhibícii spontánnej apoptózy neutrofilov. Tento fakt vysvetľuje neutrofiliiu typickú pre tehotenstvo, ktorá bola v minulosti považovaná za idiopatickú, a zároveň podporuje teóriu, že tehotenstvo je „zápalový stav“. U pacientok s preeklampsiou dochádza k ešte väčšiemu potlačeniu apoptózy neutrofilov. Niektorí autori sa domnievajú, že väčšina pacientok s preeklampsiou má genetickú dispozíciu pre oneskorenú apoptózu neutrofilov. (9,4)

4.4.8 Teória hyperdynamickej cirkulácie

Ženy, u ktorých sa vyvinie preeklampsia majú na začiatku tehotenstva zvýšený srdcový výdaj s vazodilatáciou arteriol. Pri zvýšenom prietoku krvi sú kapiláry vystavené vysokému tlaku, ktorý môže poškodiť bunky endotelu. Dochádza k zmenám tonusu ciev a k rozvoju abnormálnych adaptačných mechanizmov. Zvyšuje sa cievna rezistencia a znižuje sa srdcový výdaj. (4)

4.4.9 Teória zmeny parciálneho tlaku kyslíka

Porucha invázie trofoblastu môže byť spôsobená zmenou parciálneho tlaku kyslíka. Hypoxia indukuje vznik rozpustných faktorov, ktoré vyvolávajú endoteliálnu dysfunkciu. Zdrojom reaktívnych foriem kyslíka je pravdepodobne xantinoxidoreduktáza. Xantinoxidáza reaguje s oxidom dusnatým za vzniku peroxynitritu. Pokles oxidu dusnatého spôsobí vazokonstrikciu a hypertenziu. (18)

4.5 Klinické prejavy

Takmer u všetkých žien býva príznakom HELLP syndrómu bolesť v epigastriu alebo v pravom hypochondriu. Tento príznak sa zjavuje v 80 – 90 % prípadov. Bolesť súvisí so vznikom fibrínových trombov v kapilárach, arteriolách a periportálnych vénach a s perivaskulárnym edémom. Bolesť je väčšinou dobre lokalizovaná a len málokedy sa šíri do bedrovej oblasti. Niekedy to je jediný príznak ochorenia. Preto je potrebné myslieť na diagnózu HELLP syndrómu u každej tehotnej ženy s bolesťou v epigastriu. (18)

Ďalším typickým prejavom je bolesť hlavy lokalizovaná frontálne a v oblasti za očami. Jedná sa o ostrú alebo tupú bolesť. Bolesť hlavy je nepriaznivým prognostickým ukazovateľom. Predstavuje zvýšené riziko krvácania do centrálného nervového systému.(11)

Asi polovicu žien s HELLP syndrómom postihujú gastrointestinálne ťažkosti ako nauzea a vracanie. Často sa vyskytujú aj nešpecifické príznaky ako únava a slabosť. (11)

V pokročilejších štádiách sa pridruží porucha zraku a zmeny na očnom pozadí. Lokálny vazospazmus a zvýšená periférna cievna rezistencia vedie k vzniku retinopathia hypertensiva gravidarum, spastickému zúženiu arteriol, edému papily, amócií sietnice a vzácne môže vzniknúť kortikálna slepota. Poruchy vízu sa prejavujú vznikom skotómov, rozmazaným videním, diplopiou, fotofóbiou a lebo prítomnosťou modro- červeného videnia.

U 80 – 85 % pacientok je prítomná hypertenzia sprevádzaná proteinúriou.

Hyperreflexia je prejavom zvýšenej neuromuskulárnej dráždivosti. Záškľby svalstva najmä na tváry môžu byť inciálnym štádiom eklamptického záchvatu.

Následkom vazospazmu, ischémie, prestupu tekutín z ciev pri zníženej sérovej koncentrácii bielkovín dochádza k redukcii intravaskulárneho objemu, k akumulácii tekutiny v tkanivách a oligúrii. Pri oligúrii je výdaj moču nižší ako 400 ml za 24 hodín. U pacientok s ťažkou preeklampiou je nutné zaviesť Foleyov katéter na sledovanie hodinovej diurézy.

V pokročilých štádiách môže byť prítomný ikterus, kŕče, krvácavé stavy (epistaxa, hematúria, krvácanie do GIT).

Klinické príznaky, ktoré sa vyvinú u žien až po pôrode sú podobné ako symptómy u tehotných. Varovnými príznakmi sú náhle vzniknutá hypertenzia, edémy, nauzea alebo novo zistená trombocytopenia. (4, 10)

4.6 Priebeh ochorenia

Vo svojom priebehu je HELLP syndróm charakteristický pomalou začiatočnou progresiou a následnou prudkou akceleráciou celého procesu. Priebeh HELLP syndrómu je ťažko predvídateľný a asi u 10 % pacientok dochádza k zhoršeniu alebo nástupu ochorenia do 48 hodín po pôrode. Táto chorobná jednotka môže niekedy imitovať benígne tehotenské príznaky a zmeny. Časť prípadov môže prebiehať skryto – laboratórne, bez nástupu jednoznačných klinických prejavov. Ako prvá sa zvyčajne objavuje trombocytopenia, ktorej predchádza pokles haptoglobínu. Malé zmeny laboratórných parametrov nie sú sprevádzané klinickými prejavmi. Okrem aktuálneho počtu trombocytov je rovnako dôležitá rýchlosť ich poklesu. Stredne ťažká trombocytopenia je väčšinou sprevádzaná miernou eleváciou hladín LD, ALT a AST. Klinické prejavy zhoršujú postupne narastajúce mikroangiopatické zmeny v pečeni, cievne abnormality a progredujúca hemolytická anémia. Hodnota LD do istej miery odráža rozsah hemolýzy a hepatálnu dysfunkciu, preto je dôležité stanovenie jej hladiny. Ak v priebehu prvých 72 hodín nedôjde k zvýšeniu počtu trombocytov a zlepšeniu pečenej funkcie, môže vzniknúť dekompenzácia ochorenia s multiorgánovým zlyhaním. V prípade rozvoja preeklampsie a HELLP, nikdy nebola opísaná spontánna úprava stavu a zlepšenie, naopak, ochorenia veľmi rýchlo progredujú. (9)

Rozdiel medzi HELLP syndrómom a preeklampiou

Nie je jasné či je HELLP syndróm samostatnou nozologickou jednotkou alebo variant preeklampsie. I keď majú podobnú patofyziológiu nie sú jasné dôvody prečo u niektorých pacientok k rozvoju HELLP syndrómu dôjde a u iných nie. Na základe súčasných poznatkov sa HELLP syndróm klasifikačne zaraďuje do skupiny preeklampsie. Základný rozdiel je v tom, že v 10 – 20 % typických prípadoch HELLP syndrómu nie je prítomná hypertenzia ani proteinúria. To znamená, že nie sú splnené diagnostické kritéria preeklampsie. (18)

4.7 Diagnostika

4.7.1 Laboratórne parametre

Diagnóza HELLP syndrómu je založená najmä na laboratórnom vyšetrení. V odôvodnených prípadoch je potrebné testy opakovať v 4-8 hodinových intervaloch. Významná je i dynamika zmien sledovaných laboratórnych parametrov. Laboratórnymi znakmi HELLP syndrómu sú hemolýza, elevácia hepatálnych parametrov a trombocytopenia. Ak nie sú prítomné všetky laboratórne znaky, jedná sa o parciálny HELLP syndróm. Laboratórne znaky sú preddispozíciou na rozvoj diseminovanej intravaskulárnej koagulácie. Kompletný HELLP syndróm je vždy spojený s miernou DIC. Hemolýza sa môže dokázať makroskopicky vo forme hemoglobínémie. Hemoglobínúria sa objavuje asi v 10 % prípadov. Presnejší je mikroskopický dôkaz v nátere z periférnej krvi, v ktorom sa nachádzajú schistocyty poikilocyty s anizocytózou. Približne v 45 – 60 % prípadov je prítomná zvýšená hladina bilirubínu v krvi. Citlivým dôkazom hemolýzy je výrazný pokles hladiny haptoglobínu v sére. Je prítomný v 85 -97 %. Haptoglobín je proteín akútnej fázy zápalu s krátkym polčasom rozpadu. Jeho syntéza je zvýšená pri zápale. Zvýšenie LDH nie je považovaný za špecifický test hemolýzy. Medzi základné vyšetrenie patrí aj stanovenie hladiny pečeňových enzýmov: AST – asparát aminotransferáza, ALT – aminotransferáza, LDH – laktátdehydrogenáza. Vyžaduje sa zvýšenie hodnôt na úrovni minimálne dvoch štandardných odchýlok normálnych hodnôt laboratória. Tieto hodnoty korelujú s hĺbkou trombocytopenie ako aj s prítomnosťou a intenzitou bolesti v pravom hornom brušnom kvadrante. Zvyčajne je vzostup ALT, AST, a LDH nižší, ako pri akútnej hepatitíde a mierne predbieha pokles počtu trombocytov.

Asymptomatická trombocytopenia je prítomná v 4 – 8 % nekomplikovaných gravidít. Odporúča sa hodnotiť stupeň poklesu počtu trombocytov podľa Martina a spol. Ide o tzv. trojitý klasifikačný systém Mississippi: I. Stupeň = počet trombocytov $\leq 50\,000/\mu\text{l}$, II. Stupeň = počet trombocytov $50\,000 - 100\,000/\mu\text{l}$, III. Stupeň = počet trombocytov $\geq 100\,000 - 150\,000/\mu\text{l}$

Dynamika vývoja trombocytopenie spolu so zvýšenými hodnotami pečenej testov je cenný znak možného vývoja HELLP syndrómu. Prvý stupeň trombocytopenie signalizuje možný dramatický priebeh choroby, pri ktorom môžu nastať vážne systémové komplikácie. Existuje korelácia medzi závažnosťou trombocytopenie a frekvenciou materských komplikácií, perinatálnou morbiditou a mortalitou popôrodným krvácaním a pravdepodobne aj rekurenciou HELLP syndrómu v ďalšej gravidite. Ak sa trombocytopenia prvého stupňa nezlepší do 96 hodín po pôrode, je potrebné predpokladať zlyhanie kompenzačných mechanizmov. Druhý stupeň predstavuje menšie riziko vzniku HELLP syndrómu. Tretí stupeň trombocytopenie vzbudzuje podozrenie a vyžaduje intenzívnejšie sledovanie pacientky. Tennesseejská klasifikácia definuje HELLP syndróm na základe troch laboratórnych nálezov – hladina trombocytov $< 100\,000/\mu\text{l}$, elevácia ALT a AST nad 70U/l , $2\ \mu\text{Kat/l}$ a vzostup sérovej hladiny laktátdehydrogenázy nad 600U/l / $10\ \mu\text{Kat/l}$. (9,10,18)

4.7.2 Ostatné diagnostické postupy

Predstavujú doplnujúce vyšetrenia. Ide o vyšetrenie krvného obrazu, k ktorému je prítomná leukocytóza v korelácii s klinickým stupňom HELLP syndrómu. Stabilným testom je vyšetrenie funkcie obličiek, vyšetrenie elektrolytov v sére a vyšetrenie koagulačných parametrov. Odporúčané je sledovať aktivitu antitrombínu III, hladinu fibrinogénu, D – diméru a hodnoty INR. Pri ťažkej forme preeklampsie je užitočné vyšetrenie očného pozadia. Pre možnosť operačného ukončenia gravidity je nevyhnutné interné vyšetrenie. Zo zobrazovacích metód sa používa vyšetrenie ultrazvukom, s kompletným vyšetrením plodového vajca a orgánov brušnej dutiny so zameraním na pečeň a obličky. Ak hrozia, alebo sú už rozvinuté komplikácie (infarkty heparu, subkapsulárny hematóm, ruptúra kapsuly) je potrebné urobiť CT alebo MRI vyšetrenie. Biopsia pečene sa neodporúča pre možnosť krvácania pri rozvinutej koagulopatii. Ďalej sa

využívajú metódy vyšetrujúce wellbeing plodu, jeho biometriu, placentu, plodovú vodu, blood flow (ultrazvuk, kardiokografia).(11)

4.7.3 Možnosti predikcie HELLP syndrómu

Predpovedať rozvoj tejto komplikácie možno jedine v prípade, keď sa HELLP syndróm rozvíja spolu s príznakmi preeklampsie. V tom prípade sa uplatňuje vyšetrenie rizikových biochemických markerov preeklampsie v kombinácii s dopplerovským hodnotením prietokov artéria uterina. Preeklampsia má dve fázy: preklinickú/placentárnu a maternálnu. Prvú fázu spôsobuje abnormálna placentácia. Následkom nedostatočnej invázie cytotrofoblastu do ciev dochádza k placentárnej ischémii. Solubilné faktory, produkované placentou vstupujú do cirkulácie matky a spôsobujú poškodenie endotelu ciev. Ide o endoteliálnu dysfunkciu, ktorá je príčinou klinických abnormalít pri HELLP syndróme. O endoteliálnej dysfunkcii svedčia zmeny hladín cirkulujúcich faktorov v krvi tehotnej ženy. (9)

Cirkulujúce angiogénne faktory

Dysbalancia cirkulujúcich pro – angiogénnych a anti – angiogénnych faktorov zapríčiňuje klinickú manifestáciu preeklampsie. Existujú dva pro – angiogénne faktory: vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF) a placentárny rastový faktor (PlGF). Hladiny týchto faktorov pri preeklampsii klesajú. Anti – angiogénne faktory sú: solubilný fms-like tyrosin kináza-1 (sFlt - 1) a solubilný endoglin (sEng). Ich hladiny stúpajú u žien s preeklampiou. Vaskulárny endoteliálny rastový faktor je dôležitý pri angiogenéze. Pôsobí cez receptory VEGFR – 1 a VEGFR – 2, inak označované ako fms-like tyrosin kináza-1 (Flt-1). Solubilný endoglin je dôležitý v patogenéze preeklampsie, pretože znižuje pôsobenie oxidu dusnatého a ovplyvňuje jeho vazodilatačný účinok. (34)

Solubilný fms -like tyrosin kináza-1(sFlt - 1)

Pri preeklampsii stúpajú sérové hladiny sFlt-1. Zvýšené hladiny sú v krvi matky detekovateľné 5 – 6 týždňov pred objavením sa klinických prejavov. Hladina sFlt-1 odráža závažnosť ochorenia.(35,36)

Solubilný endoglin (sEng)

Solubilný endoglin produkujú bunky trofoblastu a endoteliálne bunky. Hladiny solubilného endoglinu sa pri fyziologickej gravidite znižujú koncom prvého trimestra. Sérové hladiny sEng sú u žien s preeklampsiou vyššie a korelujú so závažnosťou ochorenia. Hladiny sú zvýšené niekoľko týždňov pred nástupom klinických príznakov.(37)

Placentárny rastový faktor (PIGF)

Hladina PIGF je v sére žien s preeklampsii znížená a výška hladiny koreluje so závažnosťou ochorenia. Nižšia hladina sa zisťuje napr. pri HELLP syndróme. PIGF sa viaže na zvýšené množstvo cirkulujúcich sFlt-1. Je možné merať hladinu PIGF v moči. V porovnaní s fyziologickou graviditou sú hladiny PIGF v moči u žien s preeklampsiou signifikantne zvýšené. Hladina PIGF v moči koreluje s hladinou v sére. K poklesu PIGF nastáva aj 5-6 týždňov pred nástupom hypertenzie a proteinúrie. Koncentrácia PIGF je v moči znížená len u žien s preeklampsiou. HELLP syndróm, gestačná hypertenzia ani rastová retardácia plodu nespôsobuje zníženie hladiny PIGF v moči.(18,34)

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF)

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor má k sFlt-1 vyššiu afinitu než PIGF, čo vedie k nízkym cirkulujúcim hladinám.(38)

Placentárny proteín 13 (PP13)

Placentárny proteín je dôležitý pri placentárnej implantácii a vaskulárnej remodelácii pri vývoji placenty. Pri fyziologickom tehotenstve sa jeho hladiny zvyšujú. V prvom trimestri dochádza u žien s preeklampsiou k poklesu PP13. Pri HELLP syndróme sa hodnoty v treťom trimestri zvyšujú. Stanovenie hladín placentárneho proteínu a zobrazenie uterinných artérií umožňuje predpovedať 90% prípadov preeklampsie a HELLP syndrómu. (39)

Inhibín A, aktivín A

Inhibín A, aktivín A je dvojica glykoproteínov, ktoré produkuje fetoplacentárna jednotka. V druhom trimestri sa u žien s následnou preeklampsiou hladina inhibínu A zvyšuje v sére i v plodovej vode. Hladina týchto glykoproteínov je zvýšená aj v moči. (4)

Plazmatický špecifický tehotenský proteín A (PAPP - A)

Stanovenie hladiny PAPP – A je súčasťou biochemického screeningu chromozomálnych aberácií. Výrazne zníženie PAPP – A predstavuje riziko preeklampsie.(18)

Biochemické parametre

Biochemické screeningové testy majú význam pri detekcii aneuploidii a vrodených vývojových chýb. Medzi tieto markeri patrí: beta-hCG, AFP, nekonjugovaný striol, inhibín A, aktivín A a PAPP-A. Stanovenie týchto markerov izolovane má nízku prediktívnu hodnotu. (4)

Dopplerovské zobrazenie uterinných artérií

Uteroplacentárnu cirkuláciu je možné posúdiť zobrazením a meraním prietokov v uterinných artériách. Ultrazvukové vyšetrenie uterinných artérií sa robí vaginálnym alebo abdominálnym vyšetrením. Uterinná artéria je identifikovaná farebným dopplerovským mapovaním. Na zistenie prietokovej krivky sa používa pulzné dopplerovské meranie. U netehotných žien a tehotných v prvom trimestri gravidity je detekovaný tzv. notch – zárez. Pretrvávanie diastolického zárezu v druhom trimestri je asociované s nedokončenou trofoblastickou inváziou a súvisí s perzistenciou vysokoodporového riečiska. (41)

4.7.4 Vyšetrenie plodu

Po vyšetrení tehotnej ženy s preeklampsiou alebo HELLP syndrómom je nevyhnutné zhodnotiť stav plodu. Cieľom prenatalnej starostlivosti je zabrániť hypoxii a intrauterinnému úmrtiu plodu. Stav plodu ovplyvňuje priebeh a trvanie tehotenstva. Kompenzácia stavu matky nie je zárukou zlepšenia stavu plodu. Na vyšetrenie plodu sa využívajú dve základné metódy: kardiokografia a ultrazvukové vyšetrenie. Pri diagnostike intrauterinnej rastovej reštrikcie má nezastupiteľné miesto ultrazvukové vyšetrenie a dopplerovské vyšetrenie fetálnej cirkulácie. Čím je nižší gestačný týždeň tým väčší význam má ultrazvukové vyšetrenie. V predpokladanom termíne pôrodu stúpa význam kardiografie. (42)

Intrauterinná rastová reštrikcia

V minulosti sa skupina IUGR delila na proporcionálny a dysproporcionálny typ. Dnes sa toto delenie už nepoužíva ale z etiopatogenetického hľadiska má svoj význam. Proporcionálny typ má často genetický pôvod a tvorí približne 20 % všetkých rastových reštrikcií. Plod s proporcionálnou hypotrofiou je následkom intrauterinnej hypoplázie všetkých orgánov symetricky malý. Rastová reštrikcia narastá symetricky v čase. Dysproporcionálny typ neovplyvňuje všetky orgány symetricky. Dominantné je postihnutie pečene. Pri ultrazvukovej biometrii sa to prejaví nepomerom medzi hlavičkou a bruškom plodu, tak že bruško plodu je výrazne menšie. Asymetrický rast plodu je typický u pacientok s preeklampsiou. Pri jeho vzniku sa uplatňujú zmeny vo fetoplacentárnej jednotke a v cievnom riečisku matky. Prejavuje sa po 24. týždni tehotenstva. V súčasnosti sa podľa doby vzniku rastovej reštrikcie rozlišujú dve formy IUGR: včasná a neskorá. Včasná forma je charakterizovaná nástupom rastovej reštrikcie pred 34. gestačným týždňom, najčastejšie medzi 24. a 32. týždňom. Môže ísť o proporcionálny typ, ale častejšie zaostáva v raste bruško plodu a rozvíja sa asymetrická rastová reštrikcia. Stupeň placentárnej dysfunkcie býva vysoký a rýchla kardiovaskulárna adaptácia plodu je sprevádzaná typickými zmenami ultrazvukových parametrov. Z veľkého percenta prematurity vyplýva vysoká mortalita a morbidita novorodencov. Neskorá forma vzniká po 34. gestačnom týždni. Nie je sprevádzaná typickými zmenami

ultrazvukových parametrov. Mortalita detí je nižšia ale stúpa riziko vzniku neurologických komplikácii v detskom veku. (4)

Ultrazvuková biometria plodu

S hmotnosťou plodu najlepšie koreluje hodnota AC (abdominálna cirkumferencia). Zmenšenie hodnoty AC predstavuje riziko narodenia hypotrofického novorodenca. Zmeny parametru AC sú detekovateľné ešte predtým ako hmotnostný odhad plodu klesne pod 10. percentil príslušnej hmotnostnej krivky. Senzitivitu vyšetrenia je možné zvýšiť opakovaným meraním AC. Toto meranie však neodráža individuálnu variabilitu veľkosti tela a jeho proporcií. Pre stanovenie rastu plodu a jeho odhadovanej hmotnosti (EFW) sa najčastejšie používa hodnotenie viacerých ultrazvukových parametrov. Fetálna hmotnosť sa kalkuluje podľa vzorcov, z ktorých je najčastejšie používaným výpočet podľa Hadlocka. Pre posúdenie rastu a pre diagnostiku rastovej reštrikcie sa používajú tabuľky a grafy pôrodnej hmotnosti, individualizované pre príslušný gestačný týždeň. (43)

Stanovenie množstva plodovej vody

U plodov s nedostatočným rastom vzniká oligohydramion v dôsledku poruchy metabolizmu a transportu vody. Množstvo plodovej vody sa hodnotí ultrazvukovým vyšetrením. Meria sa najhlbší vertikálny pool (DVP) alebo sa stanoví index plodovej vody (AFI). Najpresnejšia metóda na stanovenie množstva plodovej vody je meranie AFI. Vyjadruje súčet štyroch čistých vertikálnych poolov plodovej vody v cm, meraných v štyroch kvadrantoch dutiny maternice. Fyziologické hodnoty AFI sú 8 – 18 cm. Meranie DVP je metóda voľby pri viacpočetnej gravidite. Za normálne množstvo plodovej vody sa považuje DVP 2 – 8 cm. (41)

Ultrazvuková flowmetria

Táto metóda umožňuje neinvazívnym spôsobom nahliadnuť do patofyziologických mechanizmov fetoplacentárnej cirkulácie a určiť nutričný stav plodu. (42)

Kardiotokografia

Kardiotokografia, resp. vyšetrenie non-stres testu (NST) je vyšetrenie ktorým sa posudzuje intrauterinný stav plodu. Fyziologickou reakciou na fetálny pohyb je zvýšenie akcie srdca plodu o 10 úderov/min po dobu 15 s. Hypotrofické a hypoxické plody majú významne zníženú osciláciu oziev. Vyšetrenie je potrebné opakovať minimálne 1 -2 krát týždenne. V závažných prípadoch je potrebné monitorovanie niekoľkokrát denne. Nereaktívny alebo suspektný záznam je jednou z indikácií na oxytocínový záťažový test.(44)

Oxytocínový záťažový test

Výpovedná hodnota oxytocínového záťažového testu o stave plodu a o funkcii placenty sa výrazne zvyšuje po 32. týždni tehotenstva. Abnormálny záznam je častejší u plodov s rastovou reštrikciou. Nereaktívny non-stres test s následným patologickým oxytocínovým záťažovým testom predpovedajú hypoxické perinatálne poškodenie plodu až v 92 %. (4)

Biofyzikálny profil

Biofyzikálny profil bol do klinickej praxe zavedený v roku 1979 a vychádza z predpokladu, že posúdenie viacerých biofyzikálnych parametrov zvyšuje presnosť pri diagnostike abnormálnych perinatálnych výsledkov. Neskôr bol vytvorený skórovací systém pozostávajúci z piatich fetálnych biofyzikálnych parametrov, ktoré sú zhrnuté v tabuľke 6. Toto vyšetrenie trvá 30 minút a získané body za každý parameter sa sčítajú. Hodnota 8 – 10 bodov je normálna, pri skóre 4 – 7 je odporúčaná kontrola stavu plodu a zhodnotenie rizika. Hodnota 0 – 4 je považovaná za patologickú a je indikáciou na ukončenie tehotenstva. (4)

Tabuľka 6: Biofyzikálny profil(4)

Biofyzikálny profil	Normálny (skóre = 2)	Patologický (skóre = 0)
Dýchacie pohyby plodu	Viac ako jedna epizóda trvajúca min. 20 s v priebehu 30 min	Neprítomnosť epizódy dýchania v priebehu 30 min
Pohyby končatín plodu	Viac ako 2 pohyby končatín alebo trupu počas 30 min	Menej ako 2 pohyby v priebehu 30 min
Tonus plodu	Minimálne jedna extenzia končatín alebo chrbtice a následný návrat do flexie	Pomalá extenzia končatín/ chrbtice bez následnej flexie, otvorená ruka
Objem plodovej vody	Jeden alebo viac priestorov s dostatočným množstvom plodovej vody	Neprítomnosť alebo nedostatok plodovej vody v najväčšom priestore
Non-stres test	Dve alebo viac akcelerácií srdcového rytmu aspoň o 15 úderov za minútu v trvaní viac ako 15 s v asociácii s pohybmi plodu počas 20 min	Menej ako dve akcelerácie, alebo akcelerácia menšia ako 15 úderov za minútu v priebehu 20 min

4.8 Diferenciálna diagnostika

4.8.1 Diferenciálna diagnostika trombocytopenie

Trombocytopenia sa objavuje približne u 7 – 10 % tehotných žien. Výskyt niektorých trombocytopenií je viazaný na graviditu, iné sa môžu vyskytovať u žien všetkých vekových kategórií i mimo gravidity.

Pseudotrombocytopenia

Pseudotrombocytopenia je zistená in vitro a neodpovedá skutočnému počtu in vivo. Táto trombocytopenia je klinicky nevýznamná. Vzniká napríklad pri zhlukovaní krvných doštičiek in vitro pri použití antikoagulačného činidla EDTA. Patrí sem i chladová aglutinácia trombocytov. Môže vzniknúť aj pri nesprávnom sčítaní krvných doštičiek automatickým počítačom krviniek.

Benígna gestačná trombocytopenia

Väčšinou sa rozvíja v treťom trimestri a nespôsobuje komplikácie matke ani plodu. Množstvo krvných doštičiek neklesá pod $80 \times 10^9/l$.

Trombocytopenia pri preeklampsii

Vyskytuje sa asi u 15 % žien s preeklampiou. Počet krvných doštičiek je spravidla vyšší ako $50 \times 10^9/l$. Nemusí byť spojená s koagulačnými zmenami. (26,9)

Hemolyticko – uremický syndróm

Hemolyticko – uremický syndróm je chorobný stav pri ktorom je prítomná trombocytopenia, akútne renálne zlyhanie a intravaskulárna hemolytická anémia s prítomnosťou schistocytov a eleváciou LD. Vyskytuje sa epidemicky a sporadicky. Epidemická forma je viazaná na Escherichia coli verotoxín pozitívnu črevnú infekciu. Verotoxín má kapilarotoxický účinok. Ochorenie začína hemoragickou gastroenteritídou a následne sa rozvíja hemolytická anémia, trombocytopenia a porucha funkcie obličiek. Pri sporadickej forme sa rozvíja priamo klasický HUS, bez predchádzajúcej gastrointestinálnej symptomatológie. Existuje aj familiárny sporadický HUS, pri ktorom je deficit v systéme inhibítorov alternatívnej cesty aktivácie C3 komplementu. (1)

Trombotická trombocytopenická purpura (Moschcowitzov syndróm)

TTP je chorobný stav zo závažnou prognózou. Klinický obraz zahŕňa hemolytickú anémiu, trombocytopeniu s krvácanými prejavmi, pestrú neurologickú symptomatológiu, centrálnu febrilitu a orgánové poškodenie. Kľúčovú úlohu v patogenéze TTP má vrodený alebo získaný deficit ADAMS13 - depolymerázy von Willebrandovho faktoru. Ochorenie má závažný priebeh a chorý je ohrozený ischémiou, krvácaním do CNS a zastavením dýchania. Býva typická neurologická symptomatológia, bolesti hlavy, komatózne stavy,

hemolytická anémia, trombocytopénia, poškodenie funkcie obličiek, proteinúria, hematuria. Diagnostika sa zakladá na klinickom obraze a laboratórnom dôkaze trombocytopénie, mikroangiopatickej hemolytickej anémie s prítomnosťou schistocytov v krvnom nátere a vzostup LD. Dôležitý je aj dôkaz protilátok proti ADAMTS13. (27,28)

Heparínom indukovaná trombocytopénia

Podávanie heparínu môže asi u 1 -3 % pacientov indukovať trombocytopéniu. Môže vzniknúť v dôsledku schopnosti mukopolysacharidovej molekuly heparínu aglutinovať krvné doštičky. Tento stav však ostáva asymptomatický a nevyžaduje prerušenie liečby. Môže vzniknúť aj následkom tvorby špecifických protilátok proti komplexu heparínu a doštičkového faktora 4 na povrchu trombocytu. V klinickom obraze dominuje ischemické poškodenie a periférne arteriálne alebo žilové trombózy. (1)

Polieková trombocytopénia

U vnímavých jedincov vstupujú do imunitných komplexov niektoré lieky (chinidín, sulfónamidy) alebo niektoré zložky potravy a spôsobujú deštrukciu krvných doštičiek. (29)

Infekčná trombocytopénia

Infekčná trombocytopénia môže byť vyvolaná bakteriálnou alebo vírusovou infekciou. Príkladom sú infekcie: vírusom Epstein – Barrovej, hepatitídou B a C, cytomegalovírusom, HIV....(29)

Imunitná trombocytopénia

Na vzniku imunitnej trombocytopénie sa podieľa tvorba autoprotilátok proti antigénom na povrchu krvných doštičiek a ich urýchlené odbúravanje v monocytomakrofágovom systéme. Predpokladá sa aj poškodenie megakaryocytov a útlm tvorby trombocytov.(30)

4.8.2 Diferenciálna diagnostika poškodenia pečene

Tehotenská cholestáza

Tehotenská cholestáza sa najčastejšie vyskytuje v poslednom trimestri. Príčina je nejasná, ale predpokladá sa genetická predispozícia a inhibičný efekt estrogénov na transport žľčových kyselín. Jedným z prvých príznakov býva úporné svrbenie kože, objavujúce sa najmä v noci. Neskôr sa objaví tmavý moč. Ikterus nebýva častý. Z laboratórných parametrov sa zistí hyperbilirubinémia, hypercholesterolémia, zvýšená alkalická fosfatáza, GMT, ALT a AST. V moči sú prítomné žľčové farbivá. (31)

Tehotenská steatóza

Tehotenská steatóza je zriedkavé a veľmi závažne ochorenie, vyskytujúce sa v posledných týždňoch gravidity. V etiológii sa predpokladá vyšší výskyt parciálneho defektu oxidácie mastných kyselín. Medzi typické príznaky patrí nechutenstvo, nauzea, vracanie, bolesti v nadbrušku. Následne sa rozvíja hepatálna insuficiencia, objavujú sa známky hemoragickej diatézy a renálneho zlyhania. Laboratórnym vyšetrením sa zistí prítomnosť leukocytózy, ikteru, vysokej hladiny ALT a predĺženie protrombínového času. (31)

4.9 Komplikácie

Z vysokého výskytu materských komplikácií, ktoré postihujú široké spektrum orgánov vyplýva závažnosť HELLP syndrómu. Najčastejšie ide o poruchy koagulácie, kardiopulmonálne komplikácie, renálne zlyhanie, abrupciu placenty poruchu zraku, CNS, gastrointestinálne a infekčné komplikácie. Poškodenie pečene môže vyústiť do zlyhania alebo ruptúry pečene. Incidencia týchto komplikácií je u žien s HELLP syndrómom III. triedy klasifikácie Mississippi, 20 %, II. triedy 22 % a I. triedy až 49 %. Zavedenie kortikoterapie pomohlo znížiť výskyt niektorých komplikácií. (18)

4.9.1 Diseminovaná intravaskulárna koagulácia

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia je po úmrtí pacientky najzávažnejšou komplikáciou HELLP syndrómu. Dôsledkom DIC je krvácanie komplikujúce operačný a pooperačný priebeh, tvorba hematómov v subfasciálnej oblasti alebo v brušnej dutine s nutnosťou opakovaných operačných intervencií. Diseminovaná intravaskulárna koagulácia označuje stav, pri ktorom dochádza k narušeniu hemostatickej rovnováhy a k rozvoju generalizovanej intravaskulárnej koagulácie. Ako následok tohto procesu vznikajú mnohopočetné tromby v mikrocirkulácii s možnosťou ischemického poškodenia tkaniva. Súčasná konzupcia doštičiek a koagulačných faktorov (II, V, VIII a fibrinogénu) a eliminácia ďalších koagulačných faktorov (ff IX, X a XI) má za následok krvácajúci stav. Druhotne aktivovaná fibrinolýza rozpustí mikrotromby a štiepením fibrinogénu a faktorov V a VIII prehľbuje krvácajúci stav. DIC predstavuje syndróm, ktorý vzniká pri inom základnom ochorení. Najvýznamnejšie chorobné stavy, ktoré môžu vyvolať DIC sú generalizované infekcie, pokročilé zhubné nádorové ochorenia, polytrauma a komplikácie tehotenstva a pôrodu. Medzi chorobné stavy v tehotenstve ktoré sú komplikované DIC patrí: septický potrat, embólia plodovou vodou, eklampsia, zadržaný mŕtvy plod, odlúčenie lôžka. Klinický obraz DIC je pestrý. Pri latentnej fáze je hemostatická porucha obmedzená na laboratórny nález. V manifestnej fáze sú prítomné rôzne klinické prejavy. DIC môže mať akútny alebo chronický priebeh. Pri ťažších formách sú prítomné petechie alebo krvácanie v mieste vpichu. V ťažkých sa na koži tvoria rozsiahle sugilácie. Môže dochádzať ku krvácaniu do slizníc alebo operačných rán. V dramatických prípadoch je krvácajúci stav spojený s prejavmi orgánového zlyhania, akútnym renálnym alebo hepatálnym zlyhaním, insuficienciou nadobličiek alebo príznakmi postihnutia CNS. Diagnóza DIC sa opiera o klinický obraz a laboratórny nález, predovšetkým o prítomnosť solubilných komplexov v krvi a pozitivitu D – diméru. (1,29)

4.9.2 Poškodenie pečene, subkapsulárny hematóm a ruptúra pečene

Pri HELLP syndróme sa postihnutie pečene klinicky manifestuje a dochádza k typickým laboratórnym abnormalitám. V pečeni sa ukladá materiál podobný fibrínu. Rovnaké útvary sú prítomné aj v cievach pacientov s trombotickou trombocytopenickou purpurou a hemolyticko – uremickým syndrómom. Tieto depozity môžu spôsobiť

obštrukciu krvného obehu v pečeni a spôsobiť periportálnu hepatocelulárnu nekrózu, ktorej ložiská môžu splývať a disekovať puzdro pečene. Napnutie puzdra spôsobuje bolesť v epigastriu. Výskyt subkapsulárneho hematómu je asi 0,9 %. Ruptúra pečene je zriedkavejšia a je spojená až s 39 % materskou mortalitou. Hematóm alebo ruptúra pečene v priebehu tehotenstva je indikáciou na ukončenie gravidity cisárskym rezom. Klinický priebeh je dvojfázový. Na začiatku je typická zhoršujúca sa bolesť v epigastriu a pravom hypochondriu. V druhej fáze dochádza k rozvoju šoku a často k úmrtiu plodu. (9,11)

4.9.3 Pľúcny edém

Pľúcny edém je častou komplikáciou HELLP syndrómu. Vo väčšine prípadov vzniká post partum. Hlavnými príčinami sú hypertenzia, ľavostranné srdcové zlyhanie, zvýšená permeabilita pľúcnych kapilár, zníženie osmotického tlaku a únik tekutiny do tretieho priestoru. Zároveň je prítomná vazokonstrikcia, redukcia intrvaskulárneho objemu a extravaskulárna retencia tekutín. Preto je najdôležitejšie dosiahnutie negatívnej bilancie tekutín forsírovaním diurézy a udržiavanie dostatočného prísunu tekutín v dávke 80 – 125 ml/h, to je priemerne 2000 – 3000 ml denne. Typické symptómy pľúcneho edému sú tachypnoe, dyspnoe a bolesť na hrudníku . (9,18)

4.9.4 Abrupcia placenty

Abrupcia placenty je závažná komplikácia, ohrozujúca život matky i plodu, vyskytujúca sa asi v 16 % prípadov HELLP syndrómu. Najdôležitejším rizikovým faktorom je hypertenzia. Príčinou zvýšeného výskytu abrupcie placenty u žien s HELLP syndrómom sú pravdepodobne trombotické lézie v cievach placenty. Klinický obraz závisí od veľkosti časti odlúčeného lôžka a miesta, v ktorom k odlúčeniu došlo. Malá alebo centrálna lokalizovaná abrupcia nemusí byť sprevádzaná krvácaním z rodidiel. Masívna abrupcia je často sprevádzaná silným krvácaním a hypoxiou plodu. Je tu vysoké riziko intrauterinného úmrtia plodu, hemoragického šoku a DIC. (32)

-

4.9.5 Encefalopatia

Cirkulujúce faktory a zmeny endotelu vedú k postihnutiu mozgových ciev, vazospazmu a ischemickým zmenám. Tie sa prejavujú eklamptickým záchvatom alebo nešpecifickou encefalopatiou. U pacientok s HELLP syndrómom vzniká eklamptický záchvat zriedkavo. Eklampsia častejšie vzniká v prípade nástupu ochorenia vo včasnom štádiu gravidity. Zistilo sa, že u pacientok s HELLP syndrómom je výskyt eklampsie a predčasného pôrodu častejší ako u žien, ktoré trpia len preeklampiou. Podkladom pre vznik encefalopatie je najčastejšie edém mozgu a subkortikálne krvácanie. Zmeny sú vo väčšine prípadov prechodné. Môžu sa prejavovať nešpecifickým neurologickým nálezom a poruchami vedomia. Na sú prítomné abnormálne záznamy, na MRI bývajú typické lézie v bielej hmote. Liečbu vedie neurológ.(18)

4.9.6 Edém mozgu

K edému mozgu vedie zvýšený intravaskulárny tlak, poškodenie endotelu a zníženie onkotického tlaku v dôsledku hypoproteinémie. Edém mozgu vzniká pravdepodobne na základe ischemických zmien v dôsledku anoxie pri eklamptickom záchvate alebo v dôsledku poruchy autoregulačných mechanizmov pri závažnej hypertenzii. Liečba je zameraná na korekciu hypoxémie, hyperkapnie, meranie telesnej teploty a kontrolovanie hypertenzie. Podanie hypertonických roztokov zvyšuje osmolaritu séra a redukuje množstvo vody v mozgovom tkanive. Najčastejšie sa podáva 20 % roztok mannitolu v dávke 0,5 – 1,0 g/kg v priebehu 10 minút, alebo v kontinuálnej infúzii v dávke 5 g/h. Po ukončení gravidity dochádza k zlepšeniu v priebehu 24 – 48 hodín a prognóza je relatívne dobrá. (9,18)

4.9.7 Peripartálna kardiomyopatia

Peripartálna kardiomyopatia je vzácna forma srdcovej dilatácie. Vyskytuje sa pri gestačnej hypertenzii a preeklampsii. Typickými príznakmi sú záchvaty dráždivého kašľa, nočné dyspnoe a bolesti na hrudi. V diferenciálnej diagnostike je nutné vylúčiť edém pľúc, tromboembolickú chorobu či infarkt myokardu. Definitívna diagnóza sa potvrdí echokardiografickým vyšetrením. (33).

4.9.8 Slepota

Slepota sa vyskytuje asi v 1 – 3 % gravidít s eklampsiou a ťažkou preeklampsiou. Príčinou je trombóza sinus kaverosus, hypertenzná encefalopatia, poškodenie sietnice prípadne krvácanie v okcipitálnom laloku. Slepota je takmer vždy reverzibilná. (18)

4.9.9 Intracerebrálne krvácanie

Intracerebrálne krvácanie je jednou z najzávažnejších komplikácií u žien s HELLP syndrómom. Môže ísť o intracerebrálne alebo subarachnoideálne krvácanie. Hlavné príznaky sú: progresívna bolesť hlavy a fokálne symptómy napr. unilaterálne hemiparézy. V diagnostike sa využívajú zobrazovacie metódy CT, MRI, MR angiografia. Najnebezpečnejšia je zámena intracerebrálneho krvácania s prejavmi eklampsie. Po eklamptickom záchvate nasleduje porucha vedomia, čo môže maskovať intracerebrálne krvácanie. Stav môže čiastočne maskovať podanie vysokej dávky magnézia pri eklamptickom záchvate u žien s ťažkou preeklampsiou a HELLP syndrómom. Nevyhnutný je multiodborový prístup. V prípade neurochirurgickej intervencie je nevyhnutné dôkladné predoperačné vyšetrenie a korekcia elektrolytovej dysbalancie. V priebehu celkovej anestézie je nutné monitorovať výkyvy krvného tlaku, ktoré predstavuje riziko pre plod.

4.9.10 Akútne renálne zlyhanie

K akútnemu renálnemu zlyhaniu dochádza u 8 % pacientok s HELLP syndrómom. Akútne zlyhanie obličiek je definované ako náhle vzniknutá neschopnosť obličiek odstraňovať z organizmu splodiny metabolizmu. Retencia dusíkatých a kyslých katabolitov vedie k narušeniu normálneho zloženia vnútorného prostredia. Príčiny akútneho zlyhania obličiek sa delia na: prerénálne, renálne a postrenálne.

Prerenálne zlyhanie obličiek

Prerenálne zlyhanie obličiek je zapríčinené hypoperfúziou obličiek s výraznou redukciou prietoku nevyhnutného na zabezpečenie vylučovania katabolitov. Zhoršenie renálnej perfúzie môže viesť k ischemickému poškodeniu parenchýmu obličiek.

Renálne akútne zlyhanie obličiek

Renálne akútne zlyhanie obličiek je dôsledkom priameho poškodenia parenchýmu obličiek. Môže ísť o ischemické alebo toxické poškodenie, ktoré vedie k nekróze tubulárnych buniek. Medzi ďalšie príčiny vedúce k akútnemu reálnemu zlyhaniu obličiek patrí vaskulitída, rýchlo progredujúca glomerulonefritída a akútna intersticiálna nefritída. Ischemické akútne zlyhanie obličiek vzniká ako následok ťažkej ischemie. Na vzniku sa podieľajú štyri hlavné mechanizmy: pokles prietoku krvi obličkou, zníženie permeability glomerulárnej kapilárnej steny, reflux filtrátu poškodenou stenou tubulu do interstícia obličiek, tubulárna obštrukcia. Nefrotoxické akútne zlyhanie obličiek vzniká v dôsledku toxického poškodenia tubulárnych buniek. Medzi najčastejšie príčiny patrí užívanie aminoglykozidových antibiotík, cefalosporínových antibiotík, sulfónamidov, amfotericínu B a cytostatík. Užívanie nesteroidových antireumatík v kombinácii s ďalšími liekmi môže spôsobiť zhoršenie renálnych funkcií. Počas ischemického a nefrotoxického akútneho zlyhania obličiek je prítomná oligúria, pri ktorej môže vzniknúť hyperhydratácia, hyperkaliémia, acidóza a retencia katabolitov dusíka. Po jednom až dvoch týždňoch sa obnovuje diuréza, ktorá môže prejsť do polyúrie.

Postrenálne akútne zlyhanie obličiek

Postrenálne akútne zlyhanie obličiek je zapríčinené obštrukciou močových ciest alebo obštrukciou solitárnej alebo jedinej funkčnej obličky. U žien je najčastejšou príčinou útlak močových ciest karcinómom krčka maternice alebo kongenitálna anomália močových ciest. (1,29)

4.10 Terapia

Cieľom symptomatickej a podpornej liečby je stabilizovať celkový stav matky a zabrániť progresii ochorenia. Vždy je potrebné myslieť i na riziká pre novorodenca, ktoré vyplývajú z prematurity. Pri starostlivosti o pacientku s HELLP syndrómom je nevyhnutná

spolupráca pôrodníka, hematológa a anesteziológa. Po pôrode je potrebný intenzívny monitoring na pôrodníckej JIS alebo na anesteziologicko – resuscitačnom oddelení. Sledujú sa životné funkcie, bilancia tekutín, laboratórne hodnoty v intervale 6 – 12 hodín. Zároveň prebieha kontrola krvácania z pošvy, močového mechúra, slizníc, z laparotómie alebo epiziotómie a sledujeme odpad z drénu a vznik petechií. (4)

Kortikoidy

Liečba kortikoidmi je v súčasnej dobe považovaná za dôležitú súčasť liečby HELLP syndrómu. Kortikoidy sú aj súčasťou tzv. Mississippi protokolu. Hlavné cieľom tejto terapie je:

- zastaviť, zvrátiť alebo skrátiť priebeh ochorenia a zabrániť progresii z triedy II do triedy I
- zabrániť vzniku materskej morbidity a mortality
- minimalizovať perinatálnu morbiditu a mortalitu
- vytvoriť vhodné podmienky na ukončenie tehotenstva vo vhodnom nemocničnom zariadení

Kortikoidy sú podávané vždy keď je počet trombocytov nižší než $100 \times 10^9/l$. Terapiu kortikoidmi zvažujeme pri HELLP syndróme III. triedy s prítomnosťou eklampsie, silnej epigastrickej bolesti, fulminantnom priebehu choroby alebo závažnej hypertenzii. Pred pôrodom podávame dexymethason v dávke 10 mg i.v. á 12 h. Po pôrode v dávke $10 + 10 + 5 + 5$ mg i.v. v čase 0, 12, 24 a 36 h. (4)

Magnézium sulfát

Podávanie magnézium sulfátu znižuje kľčovú pohotovosť organizmu, podieľa sa na prevencii eklamptického záchvatu a znižuje riziko intracerebrálneho krvácania. Mechanizmus účinku v prevencii eklamptického záchvatu je pravdepodobne založený na znížení cerebrálnej perfúzie a uvoľnení vazokonstrikcie. Čím vyššia je hodnota cerebrálneho perfúzneho tlaku tým je efekt výraznejší. V priebehu 10 – 15 minút sa podáva úvodný bolus 4 g i.v., a potom infúzia s rýchlosťou dávky 1 g magnézia za hodinu i.v. Liečba sa ukončí najskôr 24 hodín po ukončení gravidity alebo po poslednom eklamptickom záchvate. Podávanie magnézia je kontraindikované pri myasthenia gravis. Vtedy je liekom druhej voľby fenytoín. (4)

Antihypertenzíva

Doporučené hodnoty krvného tlaku sú v rozmedzí 140 – 150/90 – 100 mmHg. Intravenózna liečba by mala byť zahájená pri systolickom tlaku ≥ 160 mmHg a pri diastolickom tlaku ≥ 110 mmHg. V prípade miernej hypertenzie pri HELLP syndróme je možné zvážiť i perorálnu liečbu. Je nutné myslieť na iatrogénne vyvolanú hypoperfúziu placenty. Pri liečbe ženy s plodom i utero je dôležité zabrániť poklesu diastolického tlaku pod 85 mm Hg. Vzhľadom na rýchlosť vývoja choroby a závažnosti hypertenzie sa obvykle začína intravenóznou liečbou. Efektívne je opakované, bolusové intravenózne podávanie hydralazínu. Iniciálne sa podáva bolus 5 – 10 mg i.v. počas piatich minút. Pri pretrvávajúcom vysokom krvnom tlaku je možné opakovať bolusy každých 10 – 20 minút alebo podávať infúziu s 25 – 50 mg účinnej látky. Liekom voľby je tiež labetalol. Pri neúspešnej liečbe je liekom druhej voľby urapidil. (9,18)

Úprava bilancie tekutín

U žien s HELLP syndrómom dochádza k vzniku generalizovanej vazokonstrikcie, v dôsledku hypoproteinémie, hypoalbuminémie k poklesu onkotického tlaku krvnej plazmy, redukcii intravaskulárneho objemu a k úniku tekutín do tretieho priestoru. Nevyhnutnou súčasťou liečby je monitorovanie bilancie tekutín a výdaj moču. Cieľom je prevencia a liečba pľúcneho edému. Preferujú sa kryštaloidné roztoky i.v. 80 – 125ml/h t.j. 2 – 3 l denne. Podanie diuretík v predpôrodnom období je možné iba z indikácie edému pľúc. U pacientky s príznakmi pľúcneho edému je cieľom dosiahnutie negatívnej bilancie tekutín a forsírovanie diurézy za dostatočného i.v. prísunu tekutín 1 ml/h t.j. 2000 – 3000 ml/deň. Pri diagnostikovanom edéme mozgu sa podáva hypertonický roztok manitolu, ktorý zvyšuje osmolaritu séra a 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. 51,55dráb. Liečba akútneho renálneho zlyhania je pri HELLP syndróme konzervatívna s balancovaným príjmom a výdajom tekutín. Pri neúspechu je nutné aplikovať hemodialýzu alebo plazmaferézu. (9,18)

Úprava hemokoagulačných parametrov

Terapia prípadnej DIC je podporná a symptomatická a je otázkou konziliárnej spolupráce so skúseným hematológom a intenzivistom. Liečba DIC je zameraná na udržiavanie bilancie tekutín, zabezpečenie adekvátnej tkanivovej perfúzie a odstránenie

vyvolávajúcej príčiny. Ťažký prokoagulačný status je v snahe o zastavenie intravaskulárneho zrážania krvi a konzupcie koagulačných faktorov korigovaný aplikáciou heparínu (10 000 – 20 000 IU nefrakciovaný heparín i.v./24 h, resp. 5000 IU s.c. á 8 – 12 h). Pretože účinok heparínu je závislý od hladiny ATIII, je nutné podávať ho pri jeho zníženej hladine ako prvý. Absolútnou indikáciou na podanie heparínu je nález fibrínových depozitov. Kontraindikáciou je excesívne krvácanie. Heparín môže zvýšiť riziko nezastaviteľného krvácania pri ukončení gravidity sekciou, pri predčasnom odlučovaní placenty a pri otvorených cievach v placentárnom lôžku po odlúčení placenty po pôrode. Substitučná terapia hemostatickými faktormi, plazmou, fibrinogénom, transfúziami erytrocytov a trombocytov je podávaná podľa aktuálneho klinického a laboratórneho stavu pacienta. U pacientok, ktoré majú hladinou trombocytov pred pôrodom nižšiu než $50 \times 10^9/l$ je indikované podanie trombocytov. V prípade poklesu trombocytov pod $50 \times 10^9/l$ v popôrodnom období nie je podanie trombocytov indikované, pretože po ukončení tehotenstva dochádza k rýchlej úprave počtu trombocytov. Podanie trombocytov v šestonedelí sa zvažuje až pri ich poklese pod $20 - 30 \times 10^9/l$.(9,11)

Plazmaferéza

V prípade, že sa HELLP syndróm nezlepší po ukončení gravidity ani pri adekvátnej liečbe je indikovaná plazmaferéza. Tento stav sa označuje ako tzv. postpartálny trombotický mikroangiopatický syndróm. Plazmaferézou sa podarí odstrániť agregáčné a prokoagulačné faktory, ktoré sa uvoľňujú z doštičiek a endotelových buniek. (9)

Antibiotiká

U žien s HELLP syndrómom je pri cisárskom reze vyššie riziko krvných strát a tvorby hematómov. Vzhľadom k tomu je vhodné aplikovať širokospektrálne antibiotiká v intravenóznej forme minimálne po dobu 24 hodín. V pooperačnom priebehu dochádza často k elevácii CRP. (4)

HELLP syndróm post partum

Prípady prebiehajúce postpartálne majú závažný priebeh s progresívne zhoršujúcim sa klinickým a laboratórnym nálezom, so známkami DIC a multiorgánovým postihnutím. Tieto prípady sú v literatúre označované ako tzv. PTMS – postpartálny trombotický

mikroangiopatický syndróm. Syndróm nereaguje na klasickú liečbu vrátane vysokých dávok kortikoidov a jedinou možnosťou úpravy stavu je začatie série plazmaferáz typu PPEX (postpartum plasma exchange). Len veľmi málo pacientok reaguje na výmenu plazmy promptne úpravou parametrov. Väčšina pacientok vyžaduje veľký počet opakovaných plazmaferáz. (9)

4.11 Manažment

Pre úspešné zvládnutie HELLP syndrómu je dôležité už prvé rozhodnutie ošetrojúceho lekára o následných krokoch. Po dôkladnom zhodnotení stupňa závažnosti, po zhodnotení ohrozenia matky a plodu, nasleduje rozhodnutie o ďalšej starostlivosti. Vzhľadom na patofyziologickú podstatu tohto ochorenia je jedinou kauzálnou liečbou ukončenie gravidity. Veľmi dôležité je rozhodnutie o termíne pôrodu. Ak je gravidita termínová, laboratórne testy svedčia o ťažkom stupni HELLP syndrómu, alebo hrozí multiorgánové zlyhanie, prípadne sú známky intrauterinného ohrozenia plodu je indikované okamžité ukončenie gravidity. Pri vhodnom vaginálnom náleze a aktuálnom stave pacientky sa preferuje vaginálny pôrod. Bezpečný počet trombocytov pre vaginálny pôrod aj pôrod cisárskym rezom je nad $50 \times 10^9/l$. Pri vaginálnom pôrode je nevyhnutný stabilný stav matky a plodu a ich intenzívne monitorovanie počas pôrodu. Obdobie pred 34. týždňom gravidity predstavuje obdobie ťažkého rozhodovania. Plod je v tomto gestačnom veku ohrozený po pôrode nezrelosťou pľúc. Na aplikáciu kortikoidov je potrebné oddialiť pôrod o 48 hodín. Ak matka nemá známky ohrozenia života, plod nemá známky intrauterinnej tiesne, je stabilizovaná koagulácia, bez hrozby rozvoja DIC a tehotná je medikamentózne liečená je možné zvážiť tzv. expektačný manažment. Gravidita sa predĺži o 48 hodín, aby sa stihli aplikovať kortikoidy na akcelerovanie zrelosti pľúc plodu. V prípade, že je stav tehotnej stabilizovaný je možné pokračovať v gravidite za prísnej kontroly testov o 2 – 3 týždne dlhšie. Pri expektačnom manažmente je odporúčaná terapia kortikoidmi. Matke sa podáva napríklad dexametazón 10 mg á 12 hodín počas celej hospitalizácie, až do úpravy testov, prípadne do pôrodu. Kortikoidy majú pri liečbe HELLP syndrómu široký terapeutický efekt: Dexametazón má priaznivý efekt aj vtedy keď HELLP syndróm vznikne po pôrode. Výrazne skracuje dĺžku choroby pri rýchlejšej úprave vzniknutých lézií a klesá i počet intervenčných výkonov. Kortikoidy sa používajú v liečbe pre ich protizápalový a imunosupresívny efekt, ktorý sa priaznivo prejaví vo fáze

konzumpčnej koagulopatie a trombotickej mikroangiopatickej anemie. Majú tiež ochranný účinok na endotel a dokážu opraviť abnormality dysfunkčného endotelu. Pri rozhodovaní o expektačnom manažmente je dôležité posúdiť aktuálny stupeň HELLP syndrómu.(11)
Kritéria stabilizácie sú definované nasledovne:

- Tlak krvi $\leq 150/100$ mm Hg
- Hodnota hodinovej diurézy je 100 ml/h (diuréza je meraná v dvoch hodinách po sebe, pričom sa nepodávajú diuretiká ani bolus tekutín)
- Počet trombocytov $> 100\ 000/\mu\text{l}$
- Poklesla hladina LD
- Pacientka je klinicky stabilizovaná a nie sú známky hroziacej DIC

Pri stabilizovanom stave pacientky je v nízkych gestačných týždňoch plne indikovaný transport in utero s lekársnym sprievodom. Operačné ukončenie pôrodu predstavuje zvýšené riziko vzniku DIC a negatívne ovplyvňuje materskú mortalitu. Pri pôrode per sectionem caesaream je nevyhnutné postupovať opatrne, aby sa zabránilo ďalšiemu vyplavovaniu tkanivového tromboplastínu do cievneho riečiska. Dôležitá je dokonalá hemostáza. Po vybratí plodu uprednostňujeme spontánne odlúčenie placenty. Po dobu minimálne 48 hodín po výkone je indikovaná drenáž brušnej dutiny a subfasciálneho priestoru. Pacientky, ktoré majú v dutine brušnej objemný ascites majú až šesťnásobne zvýšené riziko vzniku srdcového zlyhania a syndrómu dychovej tiesne. (9)

4.12 Prevencia

4.12.1 Rizikové faktory

Rizikovou skupinou pre vznik HELLP syndrómu sú pacientky s predispozíciou vaskulárnej insuficiencie, pacientky s diabetom, trombofilnými stavmi, lupus erythematosus a chronickou hypertenziou. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí výskyt HELLP syndrómu v anamnéze, trombofilné stavy a obezita. Do rizikových skupín patria aj tehotné s malou placentou a ženy s viacpočetnou graviditou. (3)

4.12.2 Protektívne faktory

Primárna prevencia preeklampsie nie je efektívna, nakoľko príčiny vzniku ochorenia nie sú známe. Predpokladaný priaznivý účinok rôznych liečiv a režimových opatrení nebol dokázaný v prevencii preeklampsie. Zvýšené riziko vzniku preeklampsie je možné určiť pomocou laboratórnych vyšetrení, anamnézy a ultrazvukového merania toku v uterinných artériách. Rizikové sú pacientky s hypertenziou, s diabetes mellitus, s autoimunitnými chorobami, s obezitou, so závažnou trombofiliou a s preeklampsiou v anamnéze. U takýchto pacientok je cieľom zabrániť rozvoju klinických príznakov pomocou farmakoterapie. Preto ide o sekundárnu prevenciu. U žien s trombofilnými stavmi pôsobí ako preventívny faktor rozvoja preeklampsie a rastovej retardácie plodu preventívne užívanie kyseliny acetylsalicylovej a nízkomolekulárneho heparínu. Podávanie kalcia u tehotných žien má význam len u žien s nízkou hladinou kalcia.

4.13 Anestézia a analgézia pri HELLP syndróme

4.13.1 Neuroaxiálne blokády

Pri neuroaxiálnej blokáde sa aplikuje lokálne anestetikum do epidurálneho alebo subarachnoidálneho priestoru za účelom prerušenia vedenia bolesti aferentnými nervovými vláknami, ktoré končia v príslušných miechových segmentoch. Podľa miesta aplikácii lokálneho anestetika rozlišujeme subarachnoidálnu a epidurálnu blokádu. (45)

Neuroaxiálne blokády sú kontraindikované pri alergii na lokálne anestetikum, infekcii v mieste plánovaného vpichu, koagulopatii matky, chýbajúcom technickom vybavení a nesúhlase rodičky. Pri preeklampsii a HELLP syndróme je potrebné zvážiť vplyv blokády na sympatický nervový systém a možnosť výskytu koagulopatie. Pri aplikácii anestetika do segmentu Th12 – L1, dochádza k blokáde autonómneho sympatického nervového systému a nadobličiek. Okrem potlačenia vnímania bolesti je blokovaná aj neuroendokrinná stresová reakcia organizmu. U pacientok s preeklampsiou sa pri epidurálnej analgézii zvyšuje placentárny prietok. Pokles krvného tlaku však by nemal

presiahnuť 25 % pôvodnej hodnoty. Je potrebné myslieť na to, že môže dôjsť ku kumulácii hypotenzného účinku pretože väčšina pacientok s preeklampsiou je liečená antihypertenzívami. Kontrole krvného tlaku sa musí venovať zvýšená pozornosť. Vplyvom blokády sympatického nervového systému v rozsiahlej oblasti dochádza k vazodilatácii a následnej hypotenzii, ktorá môže byť pri súčasnej blokáde nn. accelerantes cordis potencovaná rozvojom sínusovej bradykardie. Významnému poklesu krvného tlaku sa zabráni volumoterapiou a aplikáciou sympatomimetík (efedrin, fenylefrin). U pacientok s preeklampsiou je porucha koagulácie častejšia ako u ostatných rodičiek. Približne 15 % žien s ťažkou formou preeklampsie má klinicky zjavné prejavy koagulopatie. Najčastejším symptómom je pokles počtu trombocytov a porucha ich funkcie. trombocytopenia sa vyskytuje u 15 – 30 % žien s preeklampsiou. Napriek trombocytopenii majú pacientky s preeklampsiou sklon k tromboembólii v dôsledku nerovnováhy medzi von Willebrandovým faktorom a faktorom VII. Ak klesne počet trombocytov pod $100 \times 10^9 / l$ môže vzniknúť hypokoagulačný stav. Pri HELLP syndróme môžu trombocyty klesať aj 48 hodín po pôrode. Nevyhnutné je laboratórne sledovať trombocytopeniu, známky fibrinolýzy, zvýšenú hladinu D-diméru, INR, aPTT, predĺženie protrombínového a trombínového času. Problémom je hodnotenie funkcie trombocytov. V súčasnosti je možné využiť viskoelastické testy, teda tromboelastografiu a rotačnú tromboelastometriu. Pri klinickom vyšetrení sa pátra po petechiách, hematómoch a krvácaní zo slizníc. Vždy je potrebné zvážiť riziká a dôsledne zhodnotiť situáciu. Pri hypokoagulačnom stave je riziko vzniku hematómu v chrbticovom kanále, s následným útlakovým syndrómom a neurologickou symptomatológiou. U pacientok s HELLP syndrómom sa udáva výskyt epidurálneho hematómu 1 : 200 000. Pri regionálnej anestézii je dôležité brať do úvahy i hyperkoaguláciu a nutnosť aplikácie nízkomolekulárnych heparínov na prevenciu tromboembólie. (4,46,47)

Subarachnoidálna blokáda

Princípom subarachnoidálnej blokády je aplikácia lokálneho anestetika do mozgovomiechového moku tenkou spinálnou ihlou ideálne s hrotom typu pencil point. Pri detekcii subarachnoidálneho priestoru je dôležité sledovať odkvapkávanie mozgovomiechového moku z konusu punkčnej ihly. Malé objemy anestetika (2 -4 ml) sa aplikujú do medzistavcových priestorov v rozsahu L2/L3 – L4/L5. Účinok nastupuje už v priebehu aplikácie anestetika. Po aplikácii lokálneho anestetika dochádza k ovplyvneniu všetkých typov nervových vlákien (vegetatívnych, algických, termických, motorických a

proprioceptívnych). Subarachnoidálna blokáda má využitie len pri cisárskom reze. Pri spontánnom pôrode sa môžu do subarachnoidálneho priestoru aplikovať opioidy, pre ich analgetický účinok.(45,47)

Epidurálna blokáda

Pri epidurálnej blokáde sa lokálne anestetikum aplikuje silnou Tuoyho ihlou do epidurálneho priestoru. Epidurálny priestor sa detekuje dvoma technikami. Pri metóde straty odporu sa anesteziológ orientuje vnímaním meniacich sa odporov, ktoré kladú tkanivá pri prechode ihly do epidurálneho priestoru. Pri metóde visiacej kvapky sa využíva skutočnosť, že v epidurálnom priestore je negatívny tlak. Je však potrebné myslieť na to, že priebehu tehotenstva môže byť hodnota negatívneho tlaku ovplyvnená zvýšeným vnútrobrušným tlakom. Anestetikum sa aplikuje v objeme 5 – 20 ml do mezistavcových priestorov v rozsahu L1/L2 – L4/L5. Rýchlosť nástupu účinku závisí od vlastností lokálneho anestetika. Pri použití lokálnych anestetík ako sú ropivakain, levobupivakain a bupivakain sa môže znížením koncentrácie anestetika dosiahnuť diferencovaná blokáda. V praxi sa využíva pri pooperačnej i pôrodnickej analgézií, pretože neovplyvňuje kontrakcie v priebehu spontánneho pôrodu a umožňuje spoluprácu rodičky.(48)

4.13.2 Celková anestézia

Celková anestézia je spojená s rizikom komplikácií pri zaistení dýchacích ciest tracheálnou intubáciou a možnosťou vzniku výraznej stresovej reakcie v priebehu laryngoskopie. U gravidných žien je až desať násobne vyššia incidencia obtiažnej intubácie. Pri opakovaných pokusoch o zavedenie endotracheálnej rúrky hrozí traumatizácia dýchacích ciest, krvácanie, hypoxia a aspirácia žalúdočného obsahu. V pokročilom tehotenstve dochádza k rýchlejšej desaturácii krvi v priebehu intubácie, čím sa zvyšuje riziko hypoxie matky i plodu. Súčasný laryngospazmus môže spôsobiť letálnu hypoxickú príhodu spojenú s obehovým zlyhaním. Indikáciou na podanie celkovej anestézie je urgentný cisársky rez, nesúhlas rodičky s regionálnou anestéziou alebo kontraindikácia na jej prevedenie. Pred úvodom do celkovej anestézie je dôležitá dostatočná preoxygénácia s denitrogenáciou (aplikuje sa kyslík tvárovou maskou 3 – 5 minút pri FiO₂ 1,0). Vždy je potrebné mať k dispozícii vybavenie pre alternatívne zaistenie dýchacích ciest. Často dochádza k výraznej hemodynamickej odpovedi na tracheálnu

intubáciu. Pri ťažkej forme HELLP syndrómu môže hypertenzná odpoveď na intubáciu spôsobiť závažné poruchy srdcového rytmu a mozgové krvácanie. Toto riziko zvyšuje prítomnosť trombocytopenie. Je potrebné myslieť na to, že podané celkové anestetiká a opioidy prestupujú placentárnou bariérou a ovplyvňujú plod. Čím je fáza do vybavenia plodu dlhšia a čím sú dávky podaných anestetík väčšie, tým vyššie je riziko depresie plodu. Preferuje sa rýchly úvod do celkovej anestézie s použitím thiopentalu alebo propofolu a sukcinylcholínjdidu a zaistením dýchacích ciest tracheálnou intubáciou. Do vybavenia plodu sa podáva zmes kyslíka a oxidu dusného v pomere 1:1, bez podania nedepolarizujúceho svalového relaxancia. Je možné podať inhalačné anestetikum ako isofluran a sevofluran do 0,5 % objemovej koncentrácie, pretože pri vyššej koncentrácii hrozí hypotónia maternice. Po vybavení plodu nasleduje aplikácia opioidov, svalového relaxancia a uterotoník (oxytocin, methylergometrin) (4,45,46,50)

5 Novorodenec matky s preeklampiou, eklampiou a HELLP syndrómom

V prevencii komplikácii novorodencov matiek s preeklampiou je dôležitá dôsledná prenatálna starostlivosť. V prípade komplikácii je potrebné ukončiť graviditu na špecializovanom pracovisku – v perinatologickom centre, kde je k dispozícii jednotka intenzívnej starostlivosti pre novorodenca. Kvalita tejto starostlivosti ovplyvňuje šance dieťaťa na prežitie.

Rastová retardácia plodu a hypoxia

Poruchy prietoku krvi placentou pri preeklampsii spôsobujú hypoxiu a rastovú retardáciu plodu. Ak má matka len gestačnú hypertenziu bez preeklampsie, plody nie sú ohrozené rastovou retardáciou. Ak sa pridruží proteinúria, riziko vzniku hypotrofie je dvojnásobne až štvornásobne vyššie. Ženy s proteinúriou rodia častejšie pred 35. gestačným týždňom. Dlhotrvajúca i akútna hypoxia predstavuje riziko neurologického postihnutia dieťaťa. Hypoxický novorodenec tolerujú pôrod horšie. V závislosti od stupňa dysfunkcie placenty sa hypoxia prehĺbuje a môže dôjsť k vylúčeniu smolky do plodovej

vody, hypoxickému poškodeniu myokardu, pľúc, obličiek, mozgu a čriev. Postnatálnu adaptáciu dieťaťa môže komplikovať i hypoglykémia.

V pupečníkovej krvi detí matiek s preeklampiou sú zvýšené IL-8, endotelín, monocyty a neutrofily. Predpokladá sa, že i zápalový proces môže byť príčinou poruchy rastu a vývoja plodu.

V súvislosti s eklampiou je málo poznatkov o transporte živín placentou. Zistilo sa, že hypotrofické plody majú vyššiu koncentráciu aminokyselín v pupečníkovej krvi ako plody bez rastovej retardácie

Resiratory distress syndrom (RDS)

Napriek tomu, že väčšina detí matiek s preeklampiou sa rodí predčasne, výskyt RDS je u nich nižší pravdepodobne preto, že hypertenzia matky stimuluje dozrievanie pľúc plodu. V dôsledku hypoxie však potrebujú títo novorodenci ventilačnú podporu ako novorodenci rovnakého gestačného veku matiek bez preeklampsie.

Trombocytopénia a neutropénia

Takmer polovica novorodencov matiek s HELLP syndrómom má počet trombocytov po narodení pod 150 000. Niekoľko dní po narodení sa počet trombocytov upraví. U detí matiek s HELLP syndrómom sa môže objaviť neutropénia nejasej etiológie.

Intraventriculárne krvácanie (IVH)

Predčasný pôrod a gestačná hypertenzia predstavuje zvýšené riziko intraventriculárneho krvácania. Prenatálna aplikácia magnéziu sulfátu znižuje výskyt IVH. Antenatálne podávanie kortikosteroidov má vo vzťahu k IVH protektívny účinok.

Záver

Hellp syndróm je jednou z najzávažnejších komplikácií v tehotenstve. Pre jeho úspešné zvládnutie je dôležité už prvé rozhodnutie ošetrojúceho lekára o následných krokoch. Po dôkladnom zhodnotení stupňa závažnosti, po zhodnotení ohrozenia matky a plodu, nasleduje rozhodnutie o ďalšej starostlivosti. Vzhľadom na patofyziologickú podstatu tohto ochorenia je jedinou kauzálnou liečbou ukončenie gravidity. Veľmi dôležité je rozhodnutie o termíne pôrodu. Ak je gravidita termínová, laboratórne testy svedčia o ťažkom stupni HELLP syndrómu, alebo hrozí multiorgánové zlyhanie, prípadne sú známky intrauterinného ohrozenia plodu je indikované okamžité ukončenie gravidity.

Cieľom symptomatickej a podpornej liečby je stabilizovať celkový stav matky a zabrániť progresii ochorenia. Vždy je potrebné myslieť i na riziká pre novorodenca, ktoré vyplývajú z prematurity. Pri starostlivosti o pacientku s HELLP syndrómom je nevyhnutná spolupráca pôrodníka, hematológa a anesteziológa. Po pôrode je potrebný intenzívny monitoring na pôrodníckej JIS alebo na anesteziologicko – resuscitačnom oddelení. Sledujú sa životné funkcie, bilancia tekutín, laboratórne hodnoty v intervale 6 – 12 hodín. Zároveň prebieha kontrola krvácania z pošvy, močového mechúra, slizníc, z laparotómie alebo epiziotómie a sleduje sa odpad z drénu a vznik petechií.

Zoznam použitej literatúry

1. ČEŠKA, Richard, Vladimír TESAŘ, Petr DÍTĚ a Tomáš ŠTULC. Interna. Praha: TRITON, 2010, XIX, 855 s. ISBN 978-80-7387-423-0.
2. POKORNÁ, Veronika a Terézia PÁZMANOVÁ. Hypertenzia v gravidite: Hypertenzion in pregnancy. Kardiológia pre prax : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava: A-medi management, 2016, 14(2), 43-46. ISSN 1336-3433.
3. DÓKUŠ, Karol, Pavol ŽÚBOR a Ján DANKO. Preeklampsia: Preeclampsia. Gynekológia pre prax : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava: SAMEDI, 2010, 8(3), 150-155. ISSN 1336-3425.
4. VLK, Radovan. Preeklampsie: od patofyziologie ke klinické praxi. Praha: maxdorf jessenius, 2015, 349 s. ISBN 978-80-7345-460-9.
5. BEŇOVÁ, Katarína a Rudolf NOVOTNÝ. Špecifiká liečby hypertenzie v gravidite. Cardiology letters. Bratislava: Slovenská kardiologická spoločnosť SLS, 2011, 20, 445. ISSN 1338-3655.
6. DÚBRAVA, Juraj, Miroslav KORBEL a Martin DÚBRAVA. Komentár k Odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment kardiovaskulárnych ochorení v gravidite. Cardiology letters. Bratislava: Slovenská kardiologická spoločnosť SLS, 2012, 21, 8-12. ISSN 1338-3655.
7. MURÍN, Branislav a Štefan LUKAČIN. Etiopatogenéza, rizikové faktory a klasifikácia preeklampsie: Aetiopathogenesis, risk factors and the classification of preeclampsia. Gynekológia pre prax : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava : SAMEDI, 2006, 4(1), 8-12. ISSN 1336-3425.
8. LAJTMAN, Erik. Diagnostika a liečba preeklampsie a eklampsie. I-med : internetový odborný časopis pre sústavné vzdelávanie lekárov. Bratislava: Slovenská lekárska komora, 4781, 6(3), 1-13. ISSN 1338-4392.

9. DRÁB, Marek, Martin GÁBOR, Marián KRIŽKO, Peter PAPCUN, Mikuláš REDECHA, Adrián TOTKA a Karol HOLOMÁŇ. HELLP syndróm: The HELLP syndrome. Slovenská gynekológia a pôrodnictvo : časopis Slovenskej gynekologicko-pôrodnickej spoločnosti. Bratislava: A-medi management, 2015, 22(2), 32-37. ISSN 1335-0862.

10. DLUGOŠ, Štefan. Syndróm Hellp. Slovenská gynekológia a pôrodnictvo : časopis Slovenskej gynekologicko-pôrodnickej spoločnosti. Bratislava : A-medi management, 1995, 2(1), 11-17. ISSN 1335-0862.

11. LUKAČIN, Štefan a Branislav MURÍN. HELLP syndróm: HELLP syndrome. Gynekológia pre prax : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava : SAMEDI, 2006, 4(1), 18-22. ISSN 1336-3425.

12. Štaud F, Fendrich H. Morfologie a fyziologie placenty. Gynekolog. 1996;4:127 – 35

13. Ong SS, Baker PN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2005 ;192:572-9.

14. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. Placenta. 2006;27:939-58.

15. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol. 2002;186:158-66.

16. Kadyrov M, Kingdom JC, Huppertz B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2006;194:557-63.

17. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. J Reprod Immunol. 2003;59:153-60.

18. ŠIMETKA, Ondřej, Radovan VLK a Martin PROCHÁZKA. Hellp syndrom. Praha: maxdorf jessenius, 2013, s. 147. Edice Porodnictví krok za krokem. ISBN 978-80-7345-361-9.
19. FRIČ, Dušan, Štefan LUKAČIN, Marta FRIČOVÁ, P. BÖSZÖRMENYI a B. MUDROŇOVÁ. Diagnostika a manažment Hellp-syndrómu: Hellp syndrome diagnosis and management. Slovenská gynekológia a pôrodnictvo. 1998, 5(1), 13-17. ISSN 1335-0862.
20. HOPPAN, Miroslav, Jana SIROTIKOVÁ a Peter MINÁRIK. Preeclampsia: multisystem disorder with endothelial dysfunction. Interná medicína : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava: SAMEDI, 2009, 9(2), 105. ISSN 1335-8359
21. De Caterina R, Libby P, editors. Endothelial Dysfunction and Vascular Disease. Willey-Black-well;2008
Einarsson, Jon I; Sangi-Hagheykar, Haleh , Gardner, Michael O. Sperm exposure and development of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:1241-3.
22. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. Circ Res. 2004;95:884-91
23. MACEKOVÁ, Denisa, Oliver RÁ CZ, Štefan LUKAČIN a Marek BRENIŠIN. Oxidačný stres a jeho význam v patogenéze preeklampsie: Oxidative stress and its role in the pathogenesis of preeclampsia. Gynekológia pre prax : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava: A-medi management, 2015, 13(3), 132-134. ISSN 1336-3425.
24. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. J Pregnancy. 2014;2014:910751. doi: 10.1155/2014/910751
25. Verwoerd GR, Hall DR, Grové D, Maritz JS, Odendaal HJ. Primipaternity and duration of exposure to sperm antigens as risk factors for pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 2002;78:121-6.
26. ŠIMEK, Miroslav. Hematologické problémy v gravidite - trombocytopenie: Hematological problems in pregnancy - thrombocytopenia - Part II. Interná medicína : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava: SAMEDI, 2009, 9(6), 299-304. ISSN 1335-8359.

27. BÁTOROVÁ, Angelika a Martin MISTRÍK. Liečba trombotickej trombocytopenickej purpury - update. Interná medicína : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava : SAMEDI, 2006, 6(10), 30. ISSN 1335-8359.
28. KYRLE, P.A. Diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematológia a transfuziológia. 2000, 10(2), 112-113. ISSN 1335-2075.
29. KIŇOVÁ, Soňa a Ivan HULÍN. Interná medicína. Bratislava: ProLitera, 2013, xliv, s. 1136. ISBN 978-80-970253-9-7.
30. SNINSKÁ, Zuzana, Iveta SIMANČÍKOVÁ a Angelika BÁTOROVÁ. Primárna imunitná trombocytopénia v gravidite: Primary immune thrombocytopenia in pregnancy. Interná medicína : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava: A-medi management, 2015, 15(3), 125-127. ISSN 1335-8359.
31. JAVORKA, Karol. Najčastejšie ochorenia gastrointestinálneho traktu u tehotných. In Vitro. Gastroenterológia a hepatológia : časopis o laboratórnej diagnostike. Martin: Alpha medical, 2014, 2(2), 98-101. ISSN 1339-5912.
32. SYSÁK, Rastislav, Peter ŠTENCL, Martin REDECHA, Ladislav MARŠÍK, Martin GAŽO, Katarína GREKSOVÁ a Andrea ĎURECHOVÁ. Krvácivé stavy na pôrodnej sále: Bleeding states at a delivery room. Slovenská gynekológia a pôrodnictvo : časopis Slovenskej gynekologicko-pôrodnickej spoločnosti. Bratislava: SAP, 2009, 16(1), 27-31. ISSN 1335-0862.
33. KALUŽAY, Jozef, Veronika POKORNÁ, Adriana FLAKOVÁ a Peter MICHÁLEK. Srdcové zlyhávanie v gravidite - kazuistiky a prehľad problematiky: Heart failure in pregnancy. Kardiológia pre prax : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava: A-medi management, 2016, 14(2), 47-52. ISSN 1336-3433.
34. KOLESÁROVÁ, Eva a Martin JANÍČKO. Markery endotelovej dysfunkcie ako prediktory gestačnej hypertenzie a preeklampsie: Markers of endothelial dysfunction as predictors of gestational hypertension and preeclampsia. Cardiology letters. Bratislava: Slovenská kardiologická spoločnosť SLS, 2015, 24, 430-434. ISSN 1338-3655.
35. Kim SY, Ryu HM, Yang JH. Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. J Korean Med Sci. 2007;22:873-7

36. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649-58.
37. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355(10):992-1005.
38. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17:3-18.
39. Burger O, Pick E, Zwickel J, et al. Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2004;25:608-22.
40. Costa FS, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. Early screening for preeclampsia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011; 33:367 – 75
41. Sonography in obstetrics and gynecology: principles & practice. 7th ed. Editor Arthur C. FLEISCHER, editor Eugene C. TOY, editor Wesley LEE, editor Frank A. MANNING, editor Roberto ROMERO. New York, N.Y.: McGraw-Hill, Medical Publ. Division, 2011, xiv, s. 1341. ISBN 978-0-07-154772-7.
42. HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL. Porodnictví. Praha: Grada Publishing, 2014, xxiii., 538 s. ISBN 978-80-247-4529-9.
43. PRASLIČKA, Milan. Ultrazvuková biometria a interpretácia jej výsledkov u plodov s diagnózou rastovej retardácie: Ultrasound biometry and interpretation of results in intrauterine growth retardated fetuses. *Praktická gynekológia.* Bratislava : Slovak Academic Press, 2003, 10, 10-19. ISSN 1335-4221.
44. MĚCHUROVÁ, Alena. Kardiotokografie: minimum pro praxi. 2. rozšíř. vyd. Praha: maxdorf jessenius, c2014, 198 s. Edice Porodnictví krok za krokem. ISBN 978-80-7345-388-6.
45. Pařízek A. Porodnická analgezie a anestezie, Praha: Grada; 2002

46. Obstetric anesthesia: principles and practice. Editor David H. CHESTNUT. St. Louis: Mosby, 1994, xv, 1040 s. ISBN 0-8016-7237-6.
47. Clinical anaesthesia. Editor Alan R. AITKENHEAD, editor Ron M. JONES. New York: Churchill Livingstone, 1996, 8, 780 s. ISBN 0-443-04552-6.
48. TOMÁŠ, Stanislav a Ján DANKO. Epidurálna pôrodnická analgézia: Epidural labour analgesia. Praktická gynekológia. 2002, 9(1), 19-22. ISSN 1335-4221.
49. Bláha J, Nosková P, Killozová R, Seidlová D, Štourač P, Pařízek A. Současné postupy v porodnické anestezii I. – peroperační péče u cisařského řezu. Anest.intenziv Med. 2013; 24(2):91 – 101.
50. UHARČEKOVÁ, Petra, Katarína GALKOVÁ a Peter UHARČEK. Anesteziologické postupy pri cisárskom reze. Úrazová a intenzívna medicína. Nitra: Anna Nehézová, Polygrafia Dominant, 2007, 2(1), 7-14. ISSN 1337-0820.
51. CHOVANCOVÁ, Darina. Novorodenec matky s preeklampiou, eklampiou a HELLP syndrómom: Neonates of women with preeclampsia, eclampsia and hellp syndrome. Gynekológia pre prax : recenzovaný, postgraduálne zameraný odborný lekársky časopis. Bratislava : SAMEDI, 2006, 4(1), 23-25. ISSN 1336-3425.