

A jellemző laboratóriumi eltérések alakulása HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) szindrómával szövődött terhességekben

DR. HUPUCZI PETRONELLA, DR. HRUBY ERVIN,
DR. RIGÓ BARBARA, DR. SZILLER ISTVÁN, DR. NAGY BÁLINT,
DR. PAPP ZOLTÁN

*Semmelweis Egyetem, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest
(igazgató: Papp Zoltán dr. egyetemi tanár) közleménye*

Összefoglalás: Bevezetés: A HELLP szindróma (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) a praeeclampsia súlyos, életveszélyes formája, amelyet a jellemző laboratóriumi eltérések (haemolysis, emelkedett májenzimértékek, thrombocytopenia) alapján Weinstein nevezett el 1982-ben. Kialakulása esetén mind az anyai, mind a magzati morbiditás és mortalitás jelentősen megemelkedik, ezért a kórkép ismerete várandós nőkkel foglalkozó orvosok számára rendkívül fontos.

Beteganyag és módszer: Az elmúlt 10 évben 107 beteget kezeltünk HELLP szindróma miatt a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Intenzív Részlegén (IR). Közleményünkben a betegek ellátása során szerzett tapasztalatainkat összegeztük, különös figyelmet fordítva a HELLP szindróma jellemző klinikai tüneteire, a jellemző laboratóriumi eltérések alakulására a betegség lefolyása során.

Eredmények: Klinikánkon a HELLP szindróma élveszülésekhez viszonyított gyakoriságát 0,37%-nak találtuk. Beteganyagunkban a májenzimek közül az AST és az LDH, a haemolysis mértékét jelző össz-bilirubin-szint, valamint a vérlemezkeszám ismételt meghatározása volt alkalmas a HELLP szindróma klinikai lefolyásának nyomon követésére. Gyógyult eseteinkben a májenzimek közül az AST a 4-5. npra, az LDH a 6-7. npra, a bilirubin szint a 3. npra normalizálódott, míg a thrombocyták száma a 3-4. napon érte el a kritikus 100000/μl értéket.

Következtetés: A HELLP szindróma kialakulása esetén a terhesség azonnali befejezése a beteg életének megmentését jelentheti. Szignifikáns eltérés van a három súlyossági csoport (Mississippi I-II-III.) között a vérlemezkeszám, az LDH, az AST és az össz-bilirubin tekintetében. Igen nagy eltérések észlelhetők, mivel az értékek rendkívül tág határok között mozogtak. Az átlagos haematocritérték felvételkor mindegyik csoportban normál tartományú volt, majd ezt követően mutatott csökkenést, a későbbi ismételt emelkedés háttérében a transzfúziók magas aránya állt.

Kulcsszavak: HELLP szindróma, Mississippi besorolás, laboratóriumi eltérések

A HELLP szindróma (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) a praeeclampsia súlyos, életveszélyes formája, amelyet a jellemző laboratóriumi eltérések alapján nevezett el (haemolysis, emelkedett májenzimértékek, thrombocytopenia) Weinstein 1982-ben [21]. Előfordulási gyakorisága az élveszületések 0,17–0,85%-ára, a súlyos praeeclampsias esetek 20%-ára tehető [2, 14, 17].

Az elmúlt 10 évben 107 beteget kezeltünk HELLP szindróma miatt a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Intenzív Részlegén (IR). Vizsgálatunkban tanulmányoztuk, hogy a betegség felismerését és a terhesség befejezését követő első napokban miként alakulnak a kórképet meghatározó laboratóriumi jellemzők.

Beteganyag és módszer

A Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1995. január 1. és 2004. december 31. között szült nők közül azok kerültek a vizsgálatba, akiknél HELLP szindrómát diagnosztizáltunk.

A HELLP szindróma diagnózisának felállítása a Sibai által meghatározott kritériumok alapján történt [20]. A haemolysis (microangiopathiás haemolyticus anaemia) igazolásának feltétele volt az emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz (LDH) -szint (>600 NE/l) és/vagy a magasabb szérum össz-bilirubinszint (>20 μmol/l). A haemolysis mellett szólt a patológiás perifériás vérkenet is, amely fragmentocyták, schistocyták meglétét jelenti következményes anisocytosissal és poikilocytosissal. Emelkedett májenzim-értékeknek számítottak azok az esetek, amelyekben a szérum aszparát-aminotranszferáz (AST) és a szérum alanin-aminotranszferáz (ALT) értéke meghaladta a 70 NE/l, az LDH pedig a már említett 600 NE/l értéket. Thrombocytopeniának tekintettük azokat az eseteket, ha a thrombocyták száma kevesebb volt, mint 150000/μl, és korábban, vagyis a várandósság előtt, valamint a terhesség első hónapjaiban normál értékeket mértek. Eseteinket a *Martin és munkatársai* által ajánlott Mississippi-klasszifikáció szerint csoportosítottuk [8]. Igen súlyosnak (Mississippi I.) tekintettük azokat az eseteket, amikor a vérlemezkeszám 50000/μl alatti volt, közepsúlyosnak (Mississippi II.), ha a vérlemezkeszám 50000–100000/μl közöttinek, és enyhének (Mississippi III.), ha a vérlemezkeszám 100000–150000/l közöttinek bizonyult. A fenti besorolást a beteg ellátása során mért legalacsonyabb érték alapján végeztük el.

A praeeclampsia diagnózisát akkor állítottuk fel, ha a korábban élettani tartományban lévő vérnyomás értéke a terhesség 20. hete után (anyagunkban ez alól kivételt tettünk egy esetben, amikor is a betegség már a

19. héten kialakult) két alkalommal, legalább 6 óra különbséggel, a 140 Hgmm szisztolés értéket és/vagy a 90 Hgmm diasztolés értéket meghaladta, és ezzel egyidejűleg a 24 órás gyűjtött vizeletben legalább 300 mg fehérje igazolódott. Az enyhe praeeclampsia csoportba soroltuk azokat az eseteket, amikor a vérnyomás értéke a 160 Hgmm szisztolés és a 110 Hgmm diasztolés érték alatti, és a napi fehérjeürítés 5 g alatti volt. Súlyos praeeclampsianak tartottuk a szövődményt akkor, ha a vérnyomásértékek ennél magasabbak, vagy a proteinuria mértéke 5 g/nap feletti volt, vagy szubjektív tünetek, így fejfájás, látászavar, epigastriális fájdalom jelentkeztek, vagy oliguria (<500ml/nap) alakult ki [13].

Vizsgálatunkban elemeztük a terhes nők demográfiai és gestációs adatait (életkor, paritas, terhességi kor, testsúly), a felvételkor mért laboratóriumi értékeket és azok változását (vizeletvizsgálat, teljes vérkép, máj és vesefunkciók, véralvadási vizsgálat) az ellátás teljes idejében.

A HELLP szindróma sikeres kezelése érdekében az alábbi szempontokat tartottuk szem előtt: A kórházi felvétel után tájékozódunk a magzat és az anya állapotáról, és azonnal laboratóriumi kivizsgálást végeztünk, melynek részei a teljes vérkép, az elektrolitok, véralvadási vizsgálatok, valamint a máj- és vesefunkciók ellenőrzése. Valamennyi betegnek rendszeresen ellenőriztük a vérnyomását, a vizelet-kiválasztását. Szükség esetén haladéktalanul elkezdjük az anya állapotának stabilizálását, amely magába foglalta az antikonvulzív kezelést (intravénás magnézium adása), a vérnyomáscsökkentést (intravénás urapidil vagy hydralazin adása), a volumenpótlást és szteroid adását. Amennyiben a tünetegyüttes a 34. hét előtt alakult ki, úgy a magzati tüdő érlelése céljából az anyának dexamethasont adtunk. Az anyai és magzati állapot felmérése után szülész és neonatológus bevonásával döntöttünk a szülés idejéről, hogy az mind az anya, mind újszülöttje szempontjából optimális legyen. Valamennyi esetben a császármetszést romló anyai és/vagy magzati állapot miatt végeztük el.

A postpartum időszakban valamennyi beteg legkevesebb 24 órát az intenzív osztályon töltött, ahol biztosítottuk a gyermekágyas nő szoros megfigyelését, szükség esetén invazív monitorizálását. A laboratóriumi értékek ellenőrzését súlyos esetekben 6–8 óránként ismételtük. Az intenzív osztályon folytattuk a vérnyomáscsökkentést (súlyosságtól függően kezdetben intravénás urapidilt vagy hydralazint adtunk, amelyet per os alfa-methyl dopa, nifedipin, metropolol kezeléssel folytattunk, súlyos esetekben kombinációban), a görcsmegelőzést (első két postpartum napon intravénás magnézium adásával, melyet a beteg állapotának javulásaikor per os kezelésre váltottunk) és a heamostatus rendezését. A postpartum időszakban intravénás methylprednisonon-kezelést adtunk a betegeknek, súlyosságtól függően 3-4x125–250 mg dózisban, amelyet a vérle-

mezkeszám 100000 fölé emelkedésekor fokozatosan építettük le. A postpartum szteroid kezelést a Mississippi I-II. csoportban alkalmaztuk rutinszerűen.

Statisztikai analízis. A statisztikai elemzéseket az SPSS 11.0 programcsomaggal végeztük. Normális eloszlás esetén kétmintás t-próbát és egy szempontos variációanalízist (ANOVA) alkalmaztunk. Nem normális eloszlású változóknál a Mann–Whitney-próbát, illetve Kruskal–Wallis-eljárást használtunk. A normalitást Shapiro–Wilk-tesztel vizsgáltuk. Kategorikus változók elemzése során χ^2 -próbát, illetve alacsony eset-szám esetén Fisher egzakt tesztet használtunk.

Szignifikánsnak tekintettük a különbséget, ha kétoldali eloszlást feltételezve $p < 0,05$ volt.

Eredmények

A Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1995. január 1. és 2004. december 31. között 107 beteget kezeltünk HELLP szindróma miatt. A 10 év alatt 29189 szülésünk volt, közülük 107 betegnél alakult ki HELLP szindróma, ami 0,37%-os gyakoriságot jelent.

Betegeink Mississippi-beosztás szerinti megoszlása a következő: Mississippi I. csoportba 38 betegünk volt sorolható, ez 35,5%-nak felel

meg. Mississippi II. csoportba 52 betegünk tartozott, ami eseteink csaknem felét (48,6%) jelenti, míg a legkisebb hányadot, 17 beteggel (15,9%) a Mississippi III. csoportba sorolható terhesek képezték.

Betegeink átlagos életkora 28 (± 5) év volt. A legfiatalabb beteg 14, a legidősebb 43 éves volt. A terheseink testsúlya mindhárom csoportban 71 (± 12) kg körüli volt, nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes csoportok között (*I. táblázat*). A betegség az esetek 60%-ában először szülő nőknél jelentkezett.

Szüléskor az átlagos terhességi kor 31 (± 4) hét volt. Legkésőbb a 39. héten jelentkezett a tünetegyüttes (két esetben), legkorábban pedig a 19. héten (egy esetben) észleltük a szindróma tüneteit. A kórkép leggyakrabban a 28. és 32. hét között alakult ki (44%). A 28. hét előtt jelentkezett az esetek 21%-a. A 32. terhességi hetet betöltött betegeink mindössze 35%-ot tettek ki, közülük öt alkalommal (4,6%) igazoltuk a HELLP szindrómát a 37. hét után. Mindezekből adódik, hogy a HELLP szindróma 95%-ban koraszüléssel társult betegeinknél. A tünetegyüttes az esetek 90%-ában a szülés előtt, 10%-

I. táblázat

A HELLP szindrómás betegek felvételi adatai (átlag \pm SD)

	Mississippi I. n=38	Mississippi II. n=52	Mississippi III. n=17	p
Életkor (év)	29 \pm 4	28 \pm 6	30 \pm 6	NS
Minimum	19	14	19	
Maximum	39	43	39	
Testsúly (kg)	70 \pm 11	72 \pm 14	76 \pm 10	NS
Minimum	45	51	61	
Maximum	96	116	98	
Primipara	21 (55,3%)	32 (62,7%)	11 (64,7%)	NS
Terhességi hét	31 \pm 5	32 \pm 4	30 \pm 3	NS
Minimum	19. hét	25. hét	23. hét	NS
Maximum	39. hét	37. hét	36. hét	
Átlagos felvételi systolés vérnyomás (Hgmm)	149 \pm 20	152 \pm 21	161 \pm 30	NS
Maximum	200	220	220	
Átlagos felvételi diastolés vérnyomás (Hgmm)	97 \pm 13	98 \pm 17	102 \pm 16	NS
Maximum	130	160	140	
Átlagos felvételi pulzus értékek (/min)	86 \pm 9	83 \pm 10	86 \pm 19	NS

NS: nem szignifikáns

SD: standard deviatio

ában a terhesség befejezése után (postpartum HELLP szindróma) alakult ki.

A felvételtkor mért vérnyomásokból látszik, hogy a legalacsonyabb átlagos érték (149/97,

ill. 152/98 Hgmm) a Mississippi I. és II. csoportban volt található, a legmagasabb átlagos érték (161/102 Hgmm) viszont a Mississippi III. csoportban, mind a systolés, mind a dias-

II. táblázat

A felvételi tünetek százalékos megoszlása az egyes súlyossági csoportokban

	Mississippi I. n=38	Mississippi II. n=52	Mississippi III. n=17	p	Összesen
Proteinuria	34 (90%)	46 (89%)	17 (100%)	NS	91%
Oedema	31 (82%)	43 (83%)	15 (88%)	NS	83%
Hypertonia	29 (76%)	43 (83%)	16 (94%)	NS	82%
Fejfájás	17 (46%)	25 (48%)	5 (29%)	NS	44%
Fokozott reflex-ingerlékenység	13 (34%)	20 (39%)	5 (29%)	NS	36%
Látászavar	9 (24%)	9 (17%)	2 (12%)	NS	19%
Dyspnoe	3 (8%)	3 (6%)	2 (12%)	NS	8%
Eclampsia	3 (8%)	2 (4%)	0	NS	5%
Rossz közérzet	28 (74%)	39 (75%)	15 (88%)	NS	77%
Epigastriális fájdalom	27 (73%)	36 (69%)	9 (53%)	NS	68%
Hányinger, hányás	19 (51%)	23 (44%)	5 (29%)	NS	44%
Icterus	3 (8%)	3 (6%)	0	NS	6%

NS: nem szignifikáns

III. táblázat

A felvételi laboratóriumi leletek medián, maximum, minimum értékei az egyes súlyossági csoportokban

	Mississippi I. n=38	Mississippi II. n=52	Mississippi III. n=17	p
PLT /μl	55\pm38	91\pm32	143\pm49	<0,01
Minimum	17	51	101	
AST NE/l	328	230	115	<0,03
Max.	1015	2170	252	
ALT NE/l	248	195	129	=0,123
Max.	675	1000	340	
LDH NE/l	1605	1115	609	<0,01
Max.	3790	4660	801	
Bilirubin μg/ml	38	26	25	<0,01
Min.-max.	13,7–127	8–154	5–124	

PLT: vérlemezkeszám

ALT: alanin-aminotranszferáz

AST: aszpartát-aminotranszferáz

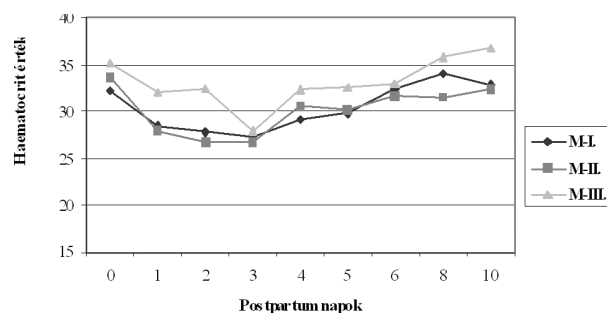
LDH: laktát-dehidrogenáz

tolás vérnyomás tekintetében (I. táblázat). A pulzusszámot illetően nincs szignifikáns különbség a három csoport között, a felvételtől mért érték 80/min körüli volt. A szórás mind a vérnyomás, mind a pulzus vonatkozásában a Mississppi-III. csoportban volt a legnagyobb, mely talán a kisebb esetszámmal magyarázható.

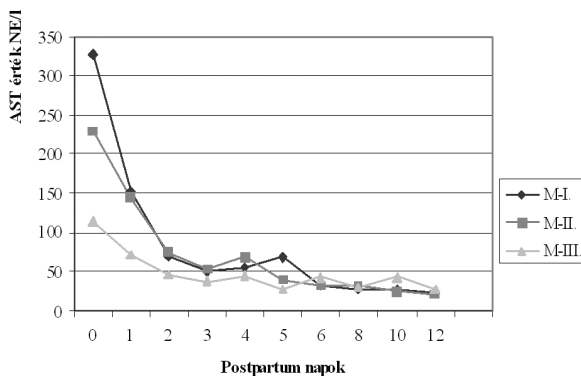
Betegeink közel 90%-ában praeclampsia igazolható volt (proteinuria 91%, oedema 83%, hypertonia 82%). A praeclampsia jelei mellett vezető tünet volt az általános rossz közérzet (77%), az epigastriális fájdalom (68%), a hányinger, hányás (44%). A gastrointestinális panaszok mellett a praeclampsziából eredő tünetek is gyakoriak voltak anyagunkban. Így a fejfájás (44%), a látászavar (19%), az élénkebb reflexek (36%). Icterus ritkán, a betegségnek már igen előrehaladott formáiban észleltünk (6%). Eclampsia a terhesség befejezése előtt 5 (5%) esetben jelentkezett (II. táblázat). A gastrointestinális tünetek nagyobb arányban fordultak elő a két súlyosabb csoportban, de ez a különbség sem szignifikáns (epigastriális fájdalom 73–70% vs. 53%; hányinger, hányás 51–44% vs. 29%). Icterus a III. csoportban nem fordult elő.

A III. táblázatban foglaltuk össze a felvételtől megállapított jellemző laboratóriumi leleteket. Szignifikáns eltérés van a három csoport között a vérelemezkeszám, az LDH, az AST és az össz-bilirubin tekintetében. Igen magas szórást láthatunk, hiszen az értékek rendkívül tág határok között mozogtak.

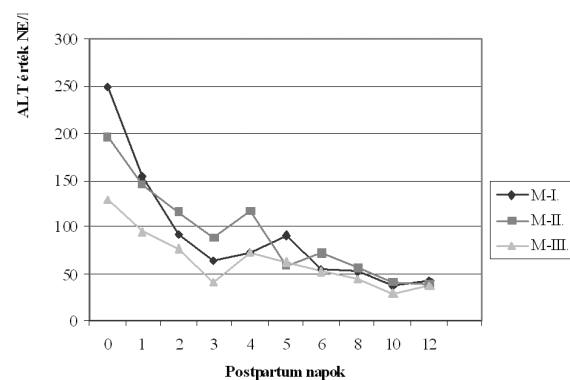
Az átlagos haematocritérték felvételtől mind egyik csoportban normál tartományú volt, majd ezt követően mutatott csökkenést, a későbbi ismételt emelkedés hátterében a transzfúziók magas aránya állt (I. ábra).



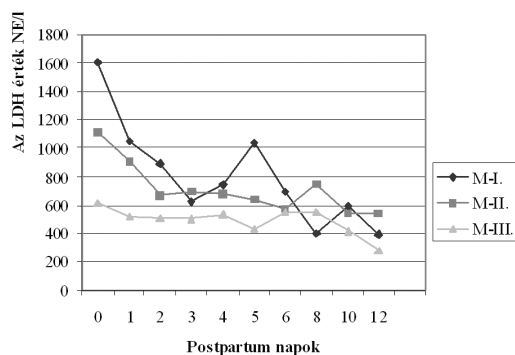
1. ábra A haematocritértékek alakulása az egyes súlyossági csoportokban a felvételtől és a postpartum időszakban



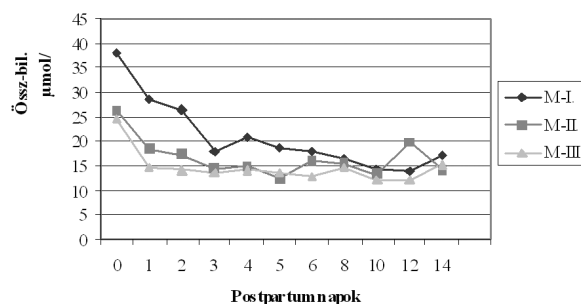
3. ábra Az AST rendeződésének dinamikája a postpartum időszakban



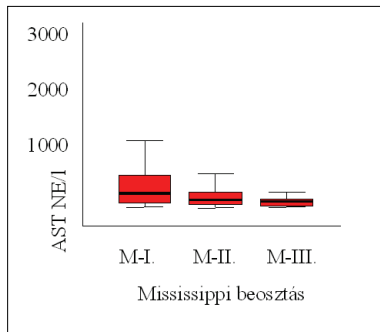
5. ábra Az ALT rendeződésének dinamikája a postpartum időszakban



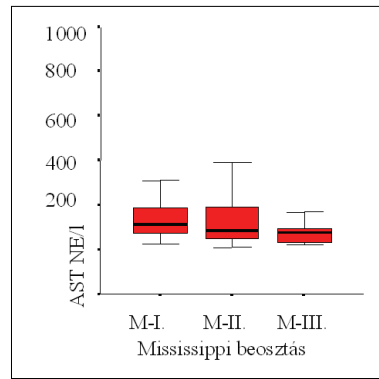
7. ábra Az LDH rendeződésének dinamikája a postpartum időszakban



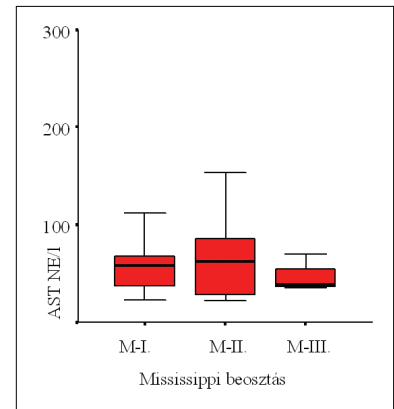
9. ábra Az össz-bilirubin rendeződésének dinamikája a postpartum időszakban



a) az AST átlagértéke a szülés napján
 $p=0,019$ (Kruskal-Wallis) (I-II-III)
 $p=0,045$ (Mann-Whitney) (I-II)
 $p=0,178$ (Mann-Whitney) (II-III)
 $p=0,011$ (Mann-Whitney) (I-III)

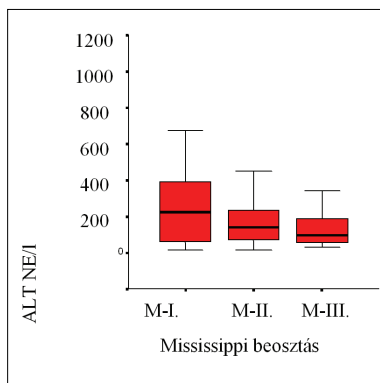


b) az AST átlagértéke az első postpartum napon
 $p=0,044$ (Kruskal-Wallis) (I-II-III)
 $p=0,254$ (Mann-Whitney) (I-II)
 $p=0,08$ (Mann-Whitney) (II-III)
 $p=0,01$ (Mann-Whitney) (I-III)

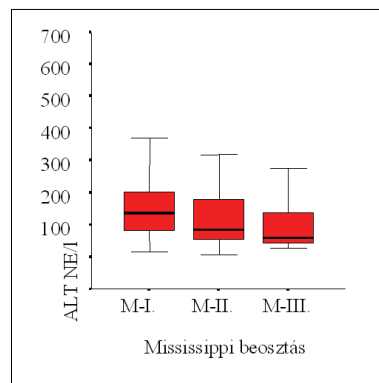


c) az AST átlagértéke a második postpartum napon

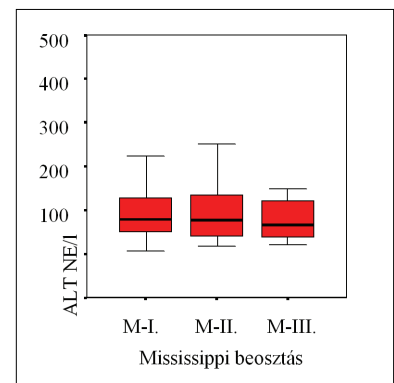
2. ábra Az AST értékei az egyes súlyossági csoportokban a szülés napján és az azt követő első és második postpartum napon (a medián, interkvartilis tartomány és a minimum, maximum értékek feltüntetésével)



a) az ALT átlagértéke a szülés napján
 $p=0,123$ (Kruskal-Wallis) (I-II-III)
 $p=0,191$ (Mann-Whitney) (I-II)
 $p=0,218$ (Mann-Whitney) (II-III)
 $p=0,061$ (Mann-Whitney) (I-III)

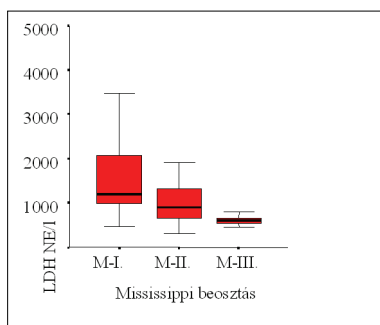


b) az ALT átlagértéke az első postpartum napon
 $p=0,182$ (Kruskal-Wallis) (I-II-III)
 $p=0,233$ (Mann-Whitney) (I-II)
 $p=0,275$ (Mann-Whitney) (II-III)
 $p=0,088$ (Mann-Whitney) (I-III)

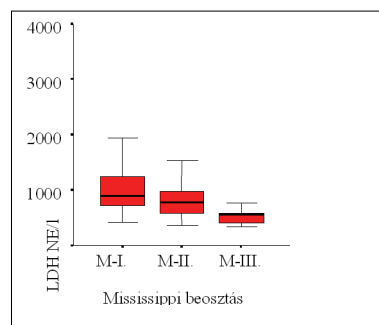


c) az ALT átlagértéke a második postpartum napon

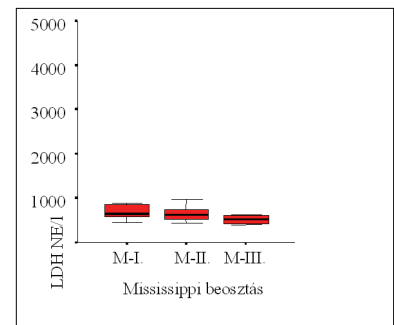
4. ábra Az ALT értékei az egyes súlyossági csoportokban a szülés napján és az első és második postpartum napon (a medián, interkvartilis tartomány és a minimum, maximum értékek feltüntetésével)



a) az LDH átlagértéke a szülés napján
 $p<0,001$ (Kruskal-Wallis) (I-II-III)

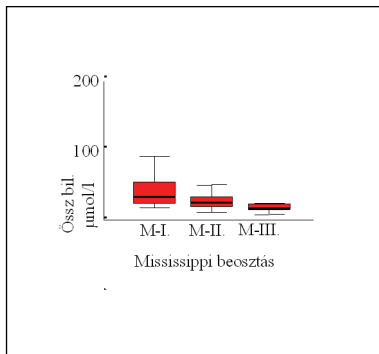


b) az LDH átlagértéke az első postpartum napon
 $p<0,001$ (Kruskal-Wallis) (I-II-III)
 $p=0,059$ (Mann-Whitney) (I-II)

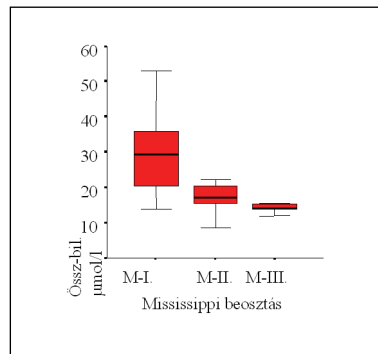


c) az LDH átlagértéke a második postpartum napon
 $p=0,068$ (Kruskal-Wallis) (I-II-III)
 $p=0,221$ (Mann-Whitney) (I-II)
 $p=0,083$ (Mann-Whitney) (II-III)
 $p=0,035$ (Mann-Whitney) (I-III)

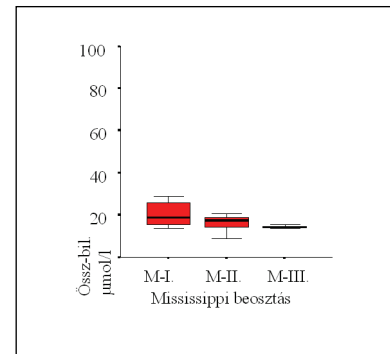
6. ábra Az LDH értékeinek alakulása a szülés napján és az első és második postpartum napon (a medián, interkvartilis tartomány és a minimum, maximum értékek feltüntetésével)



a) az átlagos össz-bilirubin-érték a szülés napján
 $p < 0,001$ (Kruskal–Wallis) (I-II-III)
 $p = 0,004$ (Mann–Whitney) (I-II)
 $p = 0,019$ (Mann–Whitney) (II-III)
 $p = 0,001$ (Mann–Whitney) (I-III)



b) az átlagos össz-bilirubin-érték az első postpartum napon
 $p = 0,044$ (Kruskal–Wallis) (I-II-III)
 $p = 0,254$ (Mann–Whitney) (I-II)
 $p = 0,08$ (Mann–Whitney) (II-III)
 $p < 0,001$ (Mann–Whitney) (I-III)



c) az átlagos össz-bilirubin-érték a második postpartum napon
 $p = 0,044$ (Kruskal–Wallis) (I-II-III)
 $p = 0,075$ (Mann–Whitney) (I-II)
 $p = 0,154$ (Mann–Whitney) (II-III)
 $p = 0,035$ (Mann–Whitney) (I-III)

8. ábra Az össz-bilirubin-értékek alakulása a szülés napján és az első és második postpartum napon (a medián, interkvartilis tartomány és a minimum, maximum értékek feltüntetésével)

Az AST átlagértékeiben a szülés napján szignifikáns különbség van a három csoport között ($p=0,019$). A szignifikáns eltérés megmarad az első postpartum napon is az egyes súlyossági csoportok között ($p=0,044$) (2. ábra). Ha megnézzük az AST rendeződésének dinamikáját (3. ábra), látható, hogy a postpartum 2. napra az enzimaktivitás 100 NE/l alá csökken, de a teljes normalizálódás valamennyi csoportban közel egy hét alatt következik be.

Az ALT esetében is az AST-nél már az említett tendencia figyelhető meg. Az ALT enzimaktivitása alacsonyabb, így a különbség is kisebb mértékű az egyes csoportok között. A 4. ábrán jól látható, hogy szignifikáns különbség az egyes csoportok között az ALT értékekben nem mutatható ki még a szülés napján sem, az enzimaktivitás a terhesség befejezése után csökken, és a 4-5. napra a három csoport értékei nagyjából megegyeznek. A harmadik napra mindhárom csoportban 100 NE/l alá esik az ALT értéke, de a normál tartományba csak egy hét eltelte után kerül (5. ábra).

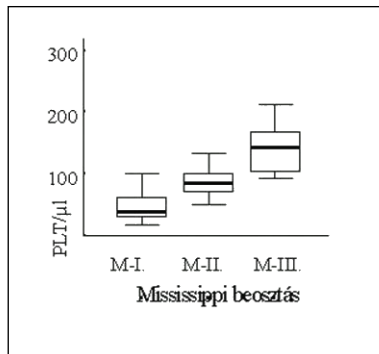
Hasonlóan a transzaminázokhoz, az LDH tekintetében is elmondható, hogy a legjelentősebb különbség az egyes súlyossági csoportokban a szülés napján figyelhető meg ($p < 0,001$). Az eltérés ($p < 0,001$) megmarad az első postpartum napon is. Az egyes csoportok közötti eltérés szignifikanciája ($p=0,07$) megszűnik a 2. postpartum napra. A szórás is jelentős az LDH értékeiben, de ez csak a szülés napján észlelhető. A II. postpartum napon

az enzimaktivitás már 1000 NE/l alá esik. Az LDH teljes rendeződése saját anyagunkban a transzaminázokhoz képest később fejeződik be, 600 NE/l alá csökkenése mindhárom csoportban csak 7–10 nappal a szülés után történik meg. Megfigyelhető továbbá, hogy a Mississippi I. csoportban átmeneti javulás után ismét emelkedik az LDH aktivitása. Ennek háttérében valószínűleg az ebben a csoportban legmagasabb transfúziós igény állhat. A 6. és 7. ábrák az LDH értékeinek alakulását mutatják.

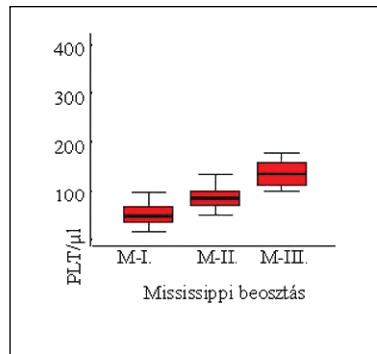
A 8. és 9. ábrákból látható az össz-bilirubin-értékek alakulásában is csökkenő tendencia figyelhető meg. A három súlyossági csoport közötti legjelentősebb különbség ($p < 0,001$) a szülés napján észlelhető, de a jelentős különbség megmarad a postpartum első és második napon egyaránt ($p=0,04$). A postpartum első napon a legsúlyosabb csoportban még igen magas értékeket találunk, ami a második napra jelentősen csökken, és már közelít a normál tartományhoz. A 3-4. postpartum napra az össz-bilirubin-értékek is normalizálódnak.

A vérelemzések számát (10. és 11. ábra) illetően kitűnik, hogy a szülést követő napon még további vérelemzések számának csökkenés bekövetkezhet, de a következő két napban lassú emelkedés indul. A 4. nap után a növekedés meredekebbé válik, sőt túlkompensáció is észlelhető, amelynek következtében 8 nappal a terhesség befejezése után a thrombocyták száma meghaladhatja 500 000/µl feletti értéket is. Természetesen, a sú-

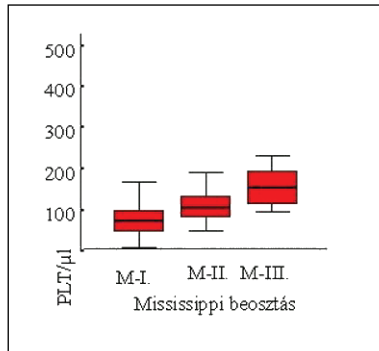
a) az átlagos vérlemezkeshám a szülés napján
 $p < 0,001$
 (Kruskal-Wallis) (I-II-III)



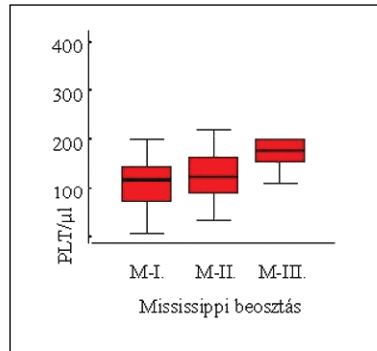
b) az átlagos vérlemezkeshám az első postpartum napon
 $p < 0,001$
 (Kruskal-Wallis) (I-II-III)



c) az átlagos vérlemezkeshám a második postpartum napon
 $p < 0,001$
 (Kruskal-Wallis) (I-II-III)
 $p = 0,027$
 (Mann-Whitney) (I-II)

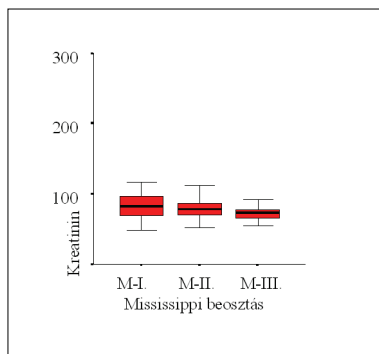


d) az átlagos vérlemezkeshám a harmadik postpartum napon
 $p = 0,026$
 (Kruskal-Wallis) (I-II-III)
 $p = 0,124$
 (Mann-Whitney) (I-II)
 $p = 0,087$
 (Mann-Whitney) (II-III)

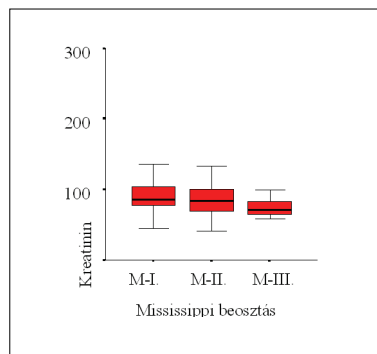


10. ábra A vérlemezkeshám alakulása a szülés napján és az első második és harmadik postpartum napon az egyes súlyossági csoportokban (a medián, interkvartilis tartomány és a minimum, maximum értékek feltüntetésével)

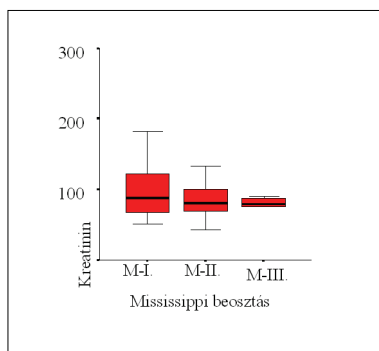
a) a szérum-kreatinin átlagértéke a szülés napján
 $p = 0,146$
 (Kruskal-Wallis) (I-II-III)



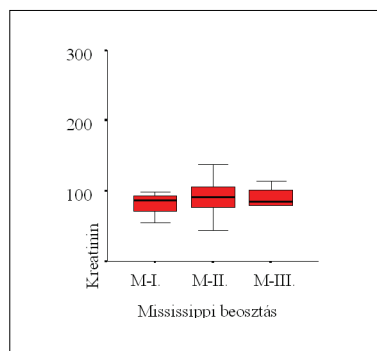
b) a szérum-kreatinin átlagértéke az első postpartum napon
 $p = 0,113$
 (Kruskal-Wallis) (I-II-III)



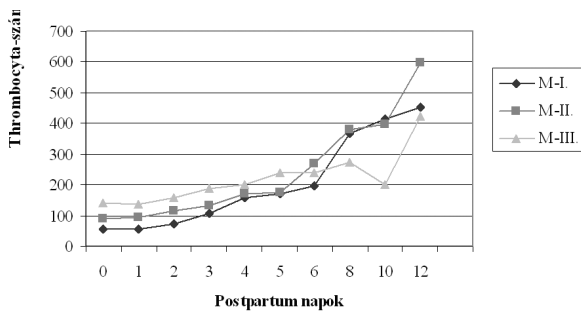
c) a szérum-kreatinin átlagértéke a második postpartum napon
 $p = 0,568$
 (Kruskal-Wallis) (I-II-III)



d) a szérum-kreatinin átlagértéke a harmadik postpartum napon
 $p = 0,838$
 (Kruskal-Wallis) (I-II-III)



12. ábra A szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) értékeinek alakulása a szülés napján, az első, második és harmadik postpartum napon az egyes súlyossági csoportokban (a medián, interkvartilis tartomány és a minimum, maximum értékek feltüntetésével)



11. ábra A vérlemezkeszám alakulása a postpartum időszakban

lyossági besorolás alapját képező vérlemezkeszám tekintetében szignifikáns különbség észlelhető az egyes csoportok között, s ez a vérlemezkeszám normalizálódásával szűnik meg a 4-5. postpartum napon.

A vesefunkciós értékek közül a szérum kreatinin (12. ábra), mint az ábrákon is látható, az egyes csoportokban hasonló értéket mutat, nincs kiugróan magas érték, ami jól mutatja, hogy betegek között nem fordult elő dialysist igénylő veseelégtelenség. A veseérintettség csak átmeneti volt, és az erőteljes diuretizálás hatására minden esetben rendeződött.

Megbeszélés

A HELLP szindróma diagnosztikus kritériumainak bevezetése és általános elterjedése óta egyre többször kerül felismerésre a tünetegyüttes, gyakoriságát nehéz pontosan számszerűsíteni [2, 5, 17].

Az általunk vizsgált periódusban (1995. január 1. és 2004. december 31. között) klinikánkon 29189 szülés zajlott le, közülük 107 esetben diagnosztizáltunk HELLP szindrómát, ami 0,37%-os gyakoriságot jelent.

A nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján a kórkép leginkább 25 év feletti, többször szülő nőkben alakul ki [20], és a felmérések nem találtak különbséget az egyes és többes terhességek között [16]. Beteganyagunkban az anyai átlagéletkor 29 év körüli volt (a legfiatalabb 14 és a legidősebb 43 éves) és a nemzetközi irodalomban fellelhető adatokkal szemben saját adataink azt mutatták, hogy a kórkép többször jelentkezett először szülőknél (60%). Anyagunkban az ikerterhességek aránya 6,5%-os volt.

Retrospektív vizsgálatunkban a praeclampsia tünetei 90%-ban voltak jelen. A felvételnél

mért átlagos vérnyomásérték a legalacsonyabb (149/97 Hgmm) a Mississippi I. csoportban volt, a legmagasabb (161/102 Hgmm) pedig a Mississippi III. csoportban, mind a systolés, mind a diastolés érték viszonylatában. A pulzusszám tekintetében sincs jelentős különbség a három csoport között, a felvételnél mért pulzus 80/min körüli volt. A súlyos hypertonia azokra az esetekre jellemző, amikor a betegség a praeclampsia konzervatív kezelése során alakul ki. Jellemző lehet a hirtelen testsúlygyarapodás az oedema miatt és a nagy pulzusamplitúdó, azaz a diastolés vérnyomás gyakran 90 Hgmm alatti [7]. Gyakran jelentkezik ezekben az esetekben látászavar, de akár corticalis vakság vagy üvegtesti vérzés is felléphet [7].

A tünetek közül az epigastriális fájdalom (90%) és a hányinger, hányás a HELLP szindróma szempontjából a legspecifikusabb tünetek, melyek meglete párhuzamosan magas LDH és AST értékekre is utalhat [10, 20]. A fizikális vizsgálat jobb oldali epigastriális nyomásérzékenységet igazol (80%), valamint jelentős súlygyarapodást a kifejezett oedema miatt (60%) [19]. Ezek a tünetek elsősorban gastrointestinális betegség gyanúját keltik, de terhesség alatt sem ritkák, így eleinte gyakran más irányban vizsgálják a várandós nőket. Betegek körében a fenti tünetek 68%-ban fordultak elő, azaz ritkábban, mint a *Sibai* által leírt 90% [20]. A gyomortáji panaszok gyakori jelenléte miatt – amelyek a két súlyosabb csoportban fordulnak elő gyakrabban – a HELLP szindrómát egyes szerzők gastrointestinális praeclampsianak is nevezik [6]. Saját eredményeink szerint már a tünetek megoszlása felhívja a figyelmet arra, hogy a Mississippi III. csoport átmenetet képez a HELLP szindróma és a súlyos praeclampsia között. Anyagunkban ez a csoport képezi a súlyos praeclampsia konzervatív kezelése során kialakuló HELLP szindrómás eseteket, amikor is az első tünetek jelentkezésekor az anya biztonsága érdekében befejezzük a terhességet. Ez is felhívja a figyelmet a praeclampsias terhes nők konzervatív kezelése során a rendszeres laboratóriumi vizsgálatok szükségességére, mivel a betegség akár néhány óra alatt is kifejlődhet [10, 20].

A jellemző laboratóriumi eltérések (vérlemezkeszám, LDH, AST, össz-bilirubin) felvételi értékében szignifikáns különbség volt a három

csoport között. Az átlagos haematocritérték felvételnél normál értéket mutatott valamennyi csoportban, majd ezt követően csökkent. Ennek hátterében a praeeclampsia egyik jellemzője, a hemokoncentráció állhat, amely a későbbiekben az infúziók adása, a szülést, császármetszést kísérő vérvesztés következtében csökkenést mutat. A haematocrit később lassan emelkedik, a növekedés hátterében az esetek jelentős részében a kapott transfúziók állnak.

Saját eredményeink az irodalmi vizsgálatok eredményeivel egybehangzóan azt mutatják, hogy a májenzim-eltérések szövődménymentes esetben a szülés után 4-5 nappal visszatérnek a normál tartományba [9].

A kórkép 48 órán belül általában rendeződik, emelkedik a trombocyták száma, csökken a laktát-dehidrogenáz szintje, és a 4. postpartum napra kiderül, hogy szövődménymentes esetről van-e szó. Anyagunkban azt találtuk, hogy a laboratóriumi értékek a szülés után fokozatosan javulnak (még 1-2 napig átmenetileg rosszabbodhatnak is), és a 3-5. napra rendeződnek. Érdekes, hogy az AST és ALT értékei párhuzamosan változnak, de az ALT csúcskoncentrációja elmarad az AST-jéhez képest, mely tapasztalunk egyezik *Martin és mtsai* eredményeivel [9]. Az LDH rendeződése az I-II. súlyossági csoportban lassabban következik be, akár 1 hét is szükséges lehet a normál tartomány eléréséhez. Ennek oka lehet, hogy az LDH emelkedésnek két tényezője is van, a haemolysis és a máj-eltérések.

A vérlemezkeszám anyagunkban a Mississipi I. csoportban csak a 3. nap után érte el 100000/μl feletti szintet, míg a II. csoportban ez a 2. napon bekövetkezik a szövődménymentes esetekben. A rendeződés után is fontos a vérlemezkeszám ellenőrzése a túlkompenzáció miatt, amely a terhesség befejezése után egy héttel figyelhető meg. Adataink szerint *Martin és munkatársai* tapasztalataival egyezően a Mississipi I. csoportban a laboratóriumi eltérések később rendeződtek a másik két csoporthoz képest [9].

Vizsgálatunkban összesen 4 esetben alakult ki thromboemboliás szövődmény, valamennyi az I. súlyossági csoportban. Magas trombocytaszám esetén egyes szerzők szerint alacsony dózisu acetylsalicyl-sav, vagy alacsony molekulásúlyu heparin (LMWH) alkalmazása indokolt a gyermekági thromboemboliás szövődme-

nyek megelőzése céljából [14]. Ezt eddig 15 esetben (14%) alkalmaztuk. DIC kialakulása anyagunkban 7%-os volt. A DIC időbeni felismerésére rendszeresen ellenőriztük a véralvadási értékeket, így az aktivált parciális thromboplastin időt, a prothrombin, a D-dimer és fibrinogén szintet. DIC miatt 5 esetben végeztünk hysterectomiát. Az öt esetből egy alkalommal az abdominalis hysterectomiát az arteria hypogastica ligaturájával egészítettük ki, mellyel célunk volt a kismedencén átáramló vér mennyiségének a csökkentése [12]. *Merchant és munkatársai* recombináns VII. faktor sikeres alkalmazásáról számolt be subscapularis májhaematoma esetén 3 beteg kapcsán [11].

Veseelégtelenség kialakulásakor végzett vesebiopsziák szövettani feldolgozása során diffúz tubularis necrosist találtak, melynek oka a thromboticus microangiopathia, azaz az endothelkárosodás, amely a vese ereit is érinti. Ennek következtében endovascularis thrombosisok, érelzáródások jönnek létre, melyek következtében csökken a vese keringése, a glomerularis filtráció, és így a vese károsodása következik be. A szöveti ischaemia acut tubularis necrosist okoz. Összességében a thromboticus microangiopathia veseelégtelenséget okoz egyrészt közvetlenül a csökkent perfúzió révén, másrészt közvetetten az ischaemia miatt tubularis necrosist, és/vagy infarctust okozva [1]. A tubularis necrosis átmeneti és reverzibilis károsodás, azonban a corticalis necrosis már végleges, irreverzibilis [7, 18]. Gyakorlatunkban, ahogyan az a postpartum időszak kreatininértékeiből is látható volt, veseelégtelenség nem alakult ki, csak átmeneti oliguria jelentkezett (11%), mindhárom csoportban közel azonos arányban.

A HELLP szindróma súlyosabb (Mississipi I-II.) formáiban a terhesség befejezésekor mindig fel kell készülnünk nagyobb transfúziós igényre. Saját eredményeink is megerősítik ezt, hiszen a betegek 66%-a kapott vörösvértest-transzfúziót, 28%-a friss fagyasztott plazmát, és egynegyede trombocytaszuszpenziót. A vizsgálatok azt mutatják, hogy 40000/μl alatti trombocytopenia esetén gyakrabban lép fel postpartum vérzés [15]. Súlyos trombocytopenia esetén, ha a vérlemezkeszám kevesebb, mint 40000/μl, trombocytaszuszpenzió alkalmazása javasolt. A trombocytopenia rendezése császármetszés esetén különösen fontos. A

thrombocyták számának a csökkenése igen gyors, és a thrombocytaszuszpenzió hatása csak átmeneti. A HELLP szindróma patomechanizmusából adódik, hogy a terápiásan alkalmazott thrombocyták is a consumptio áldozatául esnek, ezáltal a vérlemezke-pusztulást fel is gyorsíthatja a beadott thrombocytaszuszpenzió, és ezáltal elősegítheti DIC kialakulását [4]. Thrombocytakészítmény alkalmazása alapos megfontolást igényel, és csak klinikailag igazolt vérzés esetén javasolt [3]. A terhesség befejezésével a vérlemezkeszám-csökkenés általában megáll. *Roberts és mtsai* véleménye szerint a thrombocytopenia súlyosságából következtetni lehet az endothel károsodás mértékére, mivel ez okozza a vérlemezkek aggregációját és destruktívóját, azaz a pusztulásukat [15]. A fenti megállapítást saját adataink is megerősítették, azaz a vérlemezkeszám alakulása jó korrelációt mutatott a betegség súlyosbodásával, perzisztálásával vagy javulásával. A haemostasis vizsgálata a betegséggel gyakran együtt járó DIC miatt rendkívül fontos. *Sibai és mtsai* vizsgálatában a DIC előfordulását 38%-osnak találták [19], ez saját anyagunkban lényegesen kevesebbnek bizonyult, minősze 7%-os volt.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy beteganyagunkban a májenzimek közül az AST és az LDH, a haemolysis mértékét jelző össz-bilirubin-szint, valamint a vérlemezkeszám ismételt meghatározása volt alkalmas a HELLP szindróma klinikai lefolyásának nyomonkövetésére, nevezetesen a gyógyulás, a perzisztálás vagy az állapotromlás megítélésére. A fenti laboratóriumi értékek rendszeres ellenőrzésére a betegség akut fázisában legalább naponta, de súlyos esetekben 8–12 óránként is szükség lehet, és azt az értékek teljes rendeződéséig javasolt. Gyógyult eseteinkben a májenzimek közül az AST a 4-5. napra, az LDH a 6-7. napra, a bilirubinszint a 3. napra normalizálódott, míg a thrombocyták száma a 3-4. napon érte el a kritikus 100 000/μl értéket. Szövődményes gyógyulás esetén bizonyos értékek akár hónapokig is magasabb szinten maradnak, ezek a betegek hosszú távú nyomon követést, rendszeres gondozást igényelnek. Anyai thromboemboliás szövődményeibe tegeink 11%-ában alakult ki, minden esetben a legalacsonyabb vérlemezkeszámmal jellemezhető Mississippi I. osztályban. A szövődmény minden esetben az első hét után alakult ki, ami-

kor a thrombocytaszám már meghaladta a 100 000/μl értéket. Az anyai postpartum thromboemboliás szövődmények kockázatának csökkentése érdekében a thrombocyták számának rendszeres vizsgálata a szülés után legalább két hétig indokolt és a vérlemezkeszám jelentős emelkedése esetén alacsony molekulásúlyú heparin vagy aspirin prophylaxis javasolt.

Irodalom

- [1] *Abraham KA, Kenelly M, Dorman AM, Walshe JJ.* Pathogenesis of acute renal failure associated with the HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2003; 108: 99–102.
- [2] *Abroug F, Boujdaria R, Nouira S, Abroug S, Souissi M, Najjar MF, Secourgeon JF, Bouchoucha S.* HELLP-syndrome: incidence and maternal-fetal outcome- a prospective study. *Intensive Care Med* 1992; 18: 274–277.
- [3] *Barton JR, Sibai BM.* Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1820–1827.
- [4] *Crosby ET, Preston R.* Obstetrical anaesthesia for parturient with preeclampsia, HELLP syndrome and acute cortical blindness. *Can J Anaesth* 1998; 45: 452–459.
- [5] *Geary M.* The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 887–891.
- [6] *Islar CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr.* Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924–928.
- [7] *Magann EF, Martin JE.* Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 532–550.
- [8] *Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG Jr, Files JC, Morrison JC.* Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: how rapid is postpartum recovery. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 737–741.
- [9] *Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McCaul JF, Hess LW, Martin RW.* The natural history of HELLP-syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500–1513.
- [10] *Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG.* The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373–1384.
- [11] *Merchant SH, Mathew P, Vanderjagt TJ, Howdieshell TR, Crookston KP.* Recombinant factor VIIa in management of spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1055–1058.

- [12] Papp Z, Tóth-Pál E, Papp Cs, Sziller I, Gávai M, Silhavy M, Hupuczi P. Hypogastric artery ligation for intractable pelvic hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 92: 27–31.
- [13] Papp Z. (Szerk.) A szülészet és nőgyógyászat tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2002.
- [14] Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW. HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2000; 28: 249–260.
- [15] Roberts WE, Perry KG Jr, Woods JB, Files JC, Blake PG, Martin JN Jr. The intrapartum platelet count in patient with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome is it predictive of later hemorrhagic complications? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 799–804.
- [16] Santema JG, Koppelaar I, Wallenburg HC. Hypertension disorders in twin pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58: 9–13.
- [17] Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP-syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000–1006.
- [18] Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1682–1690.
- [19] Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501–509.
- [20] Sibai BM. The HELLP-syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311–316.
- [21] Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159–167.

Hupuczi P., Hrubby E., Rigó B., Sziller I., Nagy B., Papp Z.: *Retrospective Study of Perioperative Treatment in Patients with HELLP Syndrome*

Introduction: HELLP syndrome (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low platelet count) is a severe, life threatening form of preeclampsia, which was named by Weinstein in 1982, on the basis of characteristic changes in laboratory findings (haemolysis, elevated level of liver enzymes and thrombocytopenia). Its development is

accompanied by a significant increase in maternal and foetal morbidity and mortality alike, therefore it is essential that obstetricians are familiar with the disease.

Material and Methods: In the past ten years, 107 patients were treated for HELLP syndrome at the Intensive Care Unit (ICU) of the 1st Department of Obstetrics and Gynaecology, Semmelweis University. In our article we summed up about our experience with the treatment of patients, with special regard to the typical symptoms of HELLP syndrome, the laboratory abnormalities and the course of the disease.

Results: The frequency of HELLP syndrome in live births was found to be 0.37% at our department. In our sample, among the liver enzymes, AST and LDH, the level of total bilirubin (indicating the degree of haemolysis), and repeated thrombocyte counts were suitable for following up the clinical course of HELLP syndrome. Among the patients who recovered from this disease, the AST, LDH and bilirubin levels returned to normal on the 4-5th days, 6-7th days and 3rd day, respectively, while the platelet count reached the critical level at 100 000/ μ l on the 3-4th days.

Conclusions: The immediate termination of a pregnancy in which HELLP syndrome emerges may save the patient's life. Significant differences could be observed among the three groups in the thrombocyte count, LDH, AST and total bilirubin. The differences are especially great because the values fall in a very wide range. On admission, the mean haematocrit level was in the normal range in all of the groups, then it decreased, but the subsequent increase could be due to the high rate of transfusions.

Keywords: HELLP syndrome, Mississippi classification, laboratory abnormalities

Levelezési cím:

DR. HUPUCZI PETRONELLA

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Baross u. 27.

Telefon: 06-20-825-04-26

Fax: 06-1-317-61-74

e-mail: hupuczi@noi1.sote.hu
