

## SINDROMUL DISFUNȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN CONTEXTUL DISTROFIILOR HEPATICE ACUTE A GRAVIDELOR

**Victor Cojocaru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”, Șef Departament ATI IMSP Spitalul Clinic Republican,**

**Viorica Coșpormac, doctor în științe medicale, asistent universitar Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu” al R. Moldova, șef-sectie ATI IMSP IMȘiC, Doriana Cojocaru, doctor în științe medicale, conferențiar universitar Catedra Anesteziologie și Reanimatologie „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu” al R. Moldova, IMSP IMȘiC**

*cospormacviorica@yahoo.com, tel. 069872155*

### Rezumat

În cadrul studiului au fost cercetate 72 paciente cu patologii hepatice acute în sarcină, cu vârsta medie de  $28 \pm 9,63$  ani, (55 – diagnosticate cu sindromul HELLP, 5 – cu steatoză hepatică acută de sarcină și 12 – cu coleastăz intrahepatică de sarcină). Termenul de sarcină din momentul dezvoltării patologiei hepatice acute a variat între 25 și 39 de săptămâni. MODS a fost determinat în sindromul HELLP și DAAHS, și a implicat: sistemul pulmonar, cardiovascular, hepatic, neurologic, renal, imuno-nutritiv și feto-placentar. MODS cu afectarea a 7 sisteme (neurologic, cardiovascular, digestiv, pulmonar, renal, imun și feto-placentar) s-a determinat la 16 ( $22,22 \pm 6,55\%$ ) paciente (toate cu sindromul HELLP1 și 2). MODS cu afectarea a 6 a fost la 15 ( $20,83 \pm 5,93\%$ ) lăuze (dintre ele 10 paciente cu sindromul HELLP 1 și 2 și, la toate bolnavele cu DAAHS). În cazul DAAHS a fost prezent sindromul hepato-renal. Disfuncția a 4 sisteme – neurologic, renal, tulburări hepatice și depresie imuno-nutritivă – a fost la 7 ( $9,72 \pm 3,88\%$ ) paciente. Celelalte 22 ( $30,56 \pm 6,23\%$ ) de bolnave, toate cu sindromul HELLP 3, au avut MODS cu implicarea a 3 sisteme (cardiovascular – dereglări severe de ritm, criză hipertensivă, tulburări hepatice sau – la 14 ( $63 \pm 6,41\%$ ) dintre aceste gravide – retard de dezvoltare intrauterină al fătului). Pacientele cu diagnosticul de coleastăz intrahepatică de sarcină nu au manifestat decât dereglări ale funcției ficatului.

### Summary. Multiple organ dysfunction syndrome in the context of acute liver dystrophy of pregnant women

In this study 72 patients with acute liver diseases in pregnancy, with the average age of  $28 \pm 9.63$  years (55 – diagnosed with HELLP syndrome, 5 – acute fatty liver of pregnancy and 12 – with intrahepatic cholestasis pregnancy) have been investigated. At the moment of the development of acute liver pathology, the term pregnancy varied between 25 and 39 weeks. MODS has been detected in HELLP syndrome and DAAHS, involving the following dysfunctions: pulmonary, cardiovascular, hepatic, neurologic, renal, immune and fetoplacental. 16 ( $22.22 \pm 6.55\%$ ) patients (all with HELLP 1 and 2 syndrome) have been diagnosed with MODS, with 7 affected systems (nervous, cardiovascular, digestive, pulmonary,

renal, immune and placental). 15 ( $20.83 \pm 5.93\%$ ) patients, who had recently given birth (of which 10 patients with HELLP syndrome 1 and 2, and all the patients with DAAHS) have been diagnosed with MODS, with 6 affected systems. In the case of DAAHS, the hepato-renal syndrome was present. 7 ( $9.72 \pm 3.88\%$ ) patients have been diagnosed with four dysfunctional systems - neurological, renal, liver disorders and immuno – nutritional depression. The remaining 22 ( $30.56 \pm 6.23\%$ ) patients, all with HELLP 3 syndrome, had MODS with three dysfunctional systems (cardiovascular - severe rhythm disturbances, hypertensive crisis, liver disorders or intrauterine growth restriction of the fetus). Patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy have been diagnosed only with liver function disorders.

#### Резюме. Синдром полиорганной недостаточности в контексте острой дистрофии печени беременных женщин

В этом исследовании были исследованы 72 пациентки с острыми заболеваниями печени беременности. Средний возраст  $28 \pm 9,63$  лет (55 – с диагнозом HELLP синдром, 5 – острая жировая печень беременных и 12 – с холестазом беременных). Срок беременности в момент развития острой патологии печени колебалась от 25 до 39 недель. MODS определили у пациенток с синдромом HELLP и DAAHS и включало дисфункции: легочной, сердечно-сосудистой, печеночной, нервной, почечной, иммунной и фето-плацентарной систем. MODS, включающие дисфункции 7 систем (нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, легочной, почечной, иммунной и фето-плацентарной) определялась у 16 ( $22,22 \pm 6,55\%$ ) больных (все синдром HELLP1 и 2). MODS, включающие дисфункции 6 систем – 15 ( $20,83 \pm 5,93\%$ ) рожениц (из которых 10 пациенток с синдромом HELLP 1 и 2, и у всех пациенток с DAAHS). MODS, включающие дисфункции 4 систем В случае DAAHS присутствовал гепато-ренальный синдром. Дисфункция четырех систем - нервной, почечной, печеночной, иммунной и фето-плацентарной систем было у 7 ( $9,72 \pm 3,88\%$ ) пациенток. Оставшиеся 22 ( $30,56 \pm 6,23\%$ ) больные, все с синдромом HELLP 3 имели MODS с нарушением функции трех систем (сердечно-сосудистой – тяжелые нарушения ритма, гипертонический криз, печеночной или – у 14 ( $63 \pm 6 41\%$ ) из них – внутриутробная задержка роста плода). Пациентки с диагнозом острый холестаз беременности показали только нарушения функции печени.

**Actualitatea temei.** Conform ultimelor estimări ale OMS, anual în lume circa 200 milioane de femei devin gravide, dintre care la 128,3 milioane sarcina se termină cu naștere. Mortalitatea maternă în lume în anul 2008 a însumat 342.900 de decese, totodată, în legătură cu sarcina și nașterea anual decedează circa 585.000 de femei. La nivel mondial, cauzele directe ale mortalității materne sunt aceleași: hemoragiile, sepsisul, eclampsia și complicațiile avortului, constituind circa 80% și fiind repartizate în felul următor: hemoragiile – 25%, sepsisul – 15%, complicații ale travaliului (travaliul obstrucționat) – 7%, eclampsia – 8%, complicațiile avortului – 13%. Alte cauze directe, incluzând sarcina ectopică, embolismul și accidentele anesteziei constituie circa 8% din decesele materne (World Health Statistics, Geneve, 1996). În al doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului Republica Moldova (2010) se menționează, că în structura mortalității materne, pe parcursul anului 2008, 13% o constituie gestozele tardive, sepsisul, tromboemboliile, patologiiile distrofice ale ficatului.

În antichitate ficatul a fost considerat posesorul puterilor vieții și sălașul sufletului. Complexitatea fenomenelor biochimice care au loc în ficat au etichetat acest organ drept „laboratorul central al organismului”. Ficatul are peste 500 de funcții, unele atât de complexe, încât fără ficat nu se poate trăi și nu există un aparat sau sistem care poate înlocui toate funcțiile lui (cum există dializa în bolile de rinichi sau inima artificială în bolile de inimă). Sarcina

na provoacă multiple modificări fiziologice, care la declanșarea disfuncției/insuficienței hepatice acute pot precipita implicații dramatice cu multiple complicații inclusiv sindromul de disfuncție poliorganică – MODS [2]. Cel mai des întâlnite distrofii hepatice induse de sarcină sunt: sindromul HELLP, colestaza intrahepatică de sarcină și steatoza hepatică acută de sarcină (sindromul Sheehan, distrofia adipoasă (lipidică) acută hepatică de sarcină (DLAHS), ficatul gras de sarcină). Axarea atenției asupra acestor patologii obstetricale s-a datorat evoluției dramatice, deseori tragice, pentru gravidă și fătul ei, cu o frecvență înaltă a disfuncției/insuficienței multiple de organe. Terapia intensivă necesită costuri fabuloase de tratament, dar cu rezultate modeste [Weinstein L., 1982; Sibai B.M., 1990; Martin J.N. et al., 1990; Cojocaru V., 2009; Cernețchi O. și al., 2011].

Definiția **sindromului HELLP** provine de la literele inițiale a simptomelor de bază: H (*engl. hemolysis*) – hemoliză, EL (*engl. elevated liver enzymes*) – creșterea activității enzimelor hepatice, LP (*engl. low platelets*) – scăderea numărului de trombocite în sângele circulant. Survine în a doua jumătate a trimestrului 2, în trimestrul 3 de sarcină sau, în 30% din cazuri, în perioada postpartum [16,17,18,20,23]. Este un sindrom de laborator și o patologie severă a sarcinii, manifestat prin MODS cu prevalența disfuncției sau insuficienței hepatice și disfuncție sau insuficiență a sistemului hemostatic. La baza sindromului HELLP stau mecanismele de dereglare a tonusului și

permeabilității vasculare (vasospasmul și pierderile capilare), activarea neutrofililor, dereglarea bilanțului citokinelor (creșterea IL-10, IL-6-receptor și scăderea esențială a TGF- $\beta$ 3, CCL18, CXCL5 și IL-16) [15], depunerea de fibrină și formarea microtrombilor în vasele capilare ale microcirculației, creșterea inhibitorilor-activatori ai plasminogenului (PAI-1) [5,15,26], dereglarea metabolismului acizilor grași.

Mortalitatea maternă la pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP variază între 2% și 24%, (Iran – 18%, Italia – 1-4%, Israel – 3,4%) și ajunge la 75% [Pritchard J.A. et al., 1954; А.П.Зильбер, Е.М.Шифман, В.Я.Варганов, 1992], iar cifrele mortalității perinatale ating valori de 7,4%-39% [Шифман Е.М., 2002; Haram K., Svendsen E., 2009; Mihiu D. et al., 2007; Cojocaru V., 2009; Kirkpatrick C.A., 2010].

După Sibai B. (definiția corelează cu clasificarea Tennessee), sindromul HELLP este prezent la pacientele cu numărul de plachete mai jos de 100.000/mm<sup>3</sup>, AsAt >70UI/l, LDH >600UI/l și în frotiul sangvin sunt prezente schizocite [28]. La rândul său Martin I. atestă prezența sindromului HELLP la o trombocitopenie mai joasă de 150.000/mm<sup>3</sup>, nivelul AlAt, AsAt >41U/l [23] și clasifică această patologie în trei clase în funcție de numărul de trombocite: HELLP1 <50.000/mm<sup>3</sup>, HELLP2 – 50.000>100.000/mm<sup>3</sup>, HELLP3 – 100.000>150.000/mm<sup>3</sup>. Aceeași repartizare a trombocitopeniei stă la baza Triplei Sistem de Clasificare Mississippi (engl. *Mississippi Triple Classification Sistem*). Sindromul HELLP este extrem de periculos datorită complicațiilor grave care se instalează și ratei înalte a mortalității materne.

**Colestaza intrahepatică de sarcină** este o formă reversibilă de colestază care apare la paciente cu predispoziție genetică în ultimele luni de sarcină și se remite la 48 de ore de la naștere. Ea se caracterizează prin prurit cu leziuni tegumentare, exclusiv secundare, mai des la nivelul palmelor sau plantelor, valori ridicate ale acizilor biliari și dereglări moderate ale funcției hepatice. Pruritul se agravează la avansarea sarcinii cu extinderea pe suprafața membrelor și a abdomenului, frecvent devenind generalizat. De obicei, colestaza intrahepatică de sarcină se dezvoltă fără icter, dar ocazional poate să apară icterul, însoțit de anorexie, greață, discomfort abdominal.

Criterii de diagnostic diferențial: prurit (mai ales la nivelul palmelor și plantelor); hipertransaminazemie, dar valorile LDH nu ajung la 600UI/l; creșterea valorilor fosfatazei alcaline; creșterea nivelului colesterolului și trigliceridelor; hiperbilirubinemie pe contul fracției conjugate; prelungirea timpului de protrombină (determinat de deficitul de vitamină K, indus de malabsorbția grăsimilor); lipsa marke-

rilor hepatitei A și B; palpator se determină dimensiuni normale ale ficatului. Anomaliile de laborator se mențin pe perioada de 2-4 săptămâni postpartum. Acidul ursodeoxicolic este cel mai eficient tratament. Se acceptă ca în cazul colestazei intrahepatice de sarcină pacientele nu trebuie să nască mai devreme de 37-38 de săptămâni, sub monitorizarea strictă a stării intrauterine a fătului.

**Steatoza hepatică acută de sarcină** reprezintă o patologie de sarcină, cauzată de o citopatie mitocondrială, în care distrofia lipidică acută hepatică (prin acumulare adipoasă microvasculară în hepatocite) este una din manifestările patologiei sistemice a mitocondriilor, în care se afectează, de asemenea, alte organe (rinichi, pancreas, mușchi, cord, sistem nervos). Factori de risc: primiparitatea, preeclampsia și sexul masculin al fătului.

DAAHS a fost descrisă ca formă nozologică de H. L. Sheehan în 1940 cu o letalitate până la 90-100%. Această patologie gravă, depistată la gravide cu sarcină unipară predominant primipare (67%), are o incidență rară (1 caz la 7000 - 15000 sarcini sau 1 la 1 000 nașteri) și prezintă letalitate maternă (33%) și perinatală (76,9%) [3].

Etiologia nu este cunoscută cu exactitate, dar se presupune o citopatie mitocondrială sistemică cauzată de un deficit funcțional, genetic determinat, privind beta-oxidarea mitocondrială a acizilor grași. La examenul morfologic al ficatului se determină steatoză microveziculară a hepatocitelor centrolobulare, sinusoizii – comprimați, activarea celulelor Kupffer. La microscopia electronică se constată steatoză microveziculară și prezența megamitocondriilor cu incluziuni paracristaline. În studiul morfopatologic, se consemnează că steatoza microvacuolară a hepatocitelor centrolobulare nu modifică poziția centrală a nucleului; nu se constată necroza hepatocitară, nici reacție inflamatorie.

Incidența DAAHS este crescută la femei, în a cărei gestație fătul are defectul oxidării acizilor grași, determinat de mutația genetică, ce compromite, parțial, procesul de oxidare intramitocondrială a acizilor grași. Studiile efectuate la familiile cu defectul recisiv moștenit al proteinei trifuncționale mitocondriale au demonstrat corelația dintre această stare patologică și deficiența fetală a 3-hidroxi-acil-CoA-dehidrogenazei (long-chain 3-hydroxy-acyl-coenzimaA-dehidrogenaze), care catalizează etapa a treia a b-oxidării acizilor grași cu moleculă lungă [3]. Alelele maternale au prevalența mutațiilor acidului glutamic 474 la glutamina – E 474Q. Alelele paternale au produs mesajul mutației E 474Q la 3 familii și un stop de mutație-cod la două familii. Corelația între DAAHS și mutația E474Q fetală este semnificativă. Screeningul,

care abordează această mutație în sarcină cu DAAHS, poate permite stabilirea unui diagnostic precoce cu implicarea tratamentului pentru nou-născut și un diagnostic prenatal în sarcină subsecventă la familia afectată. Acest sindrom apare în a 3-a perioadă a sarcinii. Simptomatologia apare în a 36-a săptămână a sarcinii, dar există cazuri de debut în a 28-a săptămână a sarcinii [6,7]. Semnele clinice sunt nespecifice și pot mima o intoxicație alimentară: grețuri, vărsături (70%), dureri abdominale epigastrice și în hipocondrul drept (50-80%) [7,13]. Asocierea semnelor clinice cu anorexie și indispoziție generală poate sugera o infecție virală [9]. Apoi urmează o perioadă de aproximativ 2 săptămâni, clinic asimptomatică, însoțită de creșterea valorilor transaminazelor plasmaticice și uricemiei.

În alte cazuri, debutul clinic este precedat de iminență de naștere prematură, cel mai des după a 28-a săptămână. În acest caz grețurile și vomelile adesea sunt precedate de polidipsie, uneori pirozis. Icterul apare, de regulă, peste 1-2 săptămâni de la primele semne clinice. Pruritul se consemnează rar [4,9]. Dacă nu este diagnosticată și tratată, DAAHS progresa rapid și apare: insuficiența hepatică fulminantă cu encefalopatie, insuficiența renală, pancreatita, hemoragie gastrointestinală și genitală-uterină necontrolabilă, CID, convulsii, comă și deces [4,9]. Semnele clinice progresa foarte repede. Pirozismul devine persistent, icterul – mai pronunțat. Poate să apară ascită tranzitorie (40% cazuri). Poate fi prezentă și febra. Progresa semnele clinice de insuficiență renală acută, insuficiență pancreatică. Pancreatita acută, instalată în cadrul DAAHS, documentată prin creșterea nivelului lipazei și amilazei plasmaticice este o complicație deosebit de gravă, apărută ca obicei la câteva zile de la declanșarea disfuncției hepatice. În așa condiții pot apărea: pseudo-chist pancreatic cu infecție secundară sau pancreatită hemoragică, care pot provoca hemoragie retroperitoneală. Odată cu declanșarea sindromului CID apare disfagia, vomă cu „zaț de cafea” (hematină), hemoragie gastrointestinală și uterină necontrolabilă. Se instalează insuficiența hepatică fulminantă cu encefalopatie, edem cerebral, convulsii și deces.

*Semne sugestive pentru DAAHS (Mjahed K., et al., 2006; Rajasri A.G., Srestha R., Mitchell J., 2007):*  
**Faza precoce:** – hiperuricemie (apare până la manifestarea semnelor clinice); hipercreatininemia; hipoglicemie; hipertransaminazemie (3 norme); hiperbilirubinemie (valori ușor crescute, pe contul fracției conjugate); leucocitele – pot fi inițial normale; fătul poate prezenta hipotrofie. **Faza avansată:** – hiperleucocitoză; trombocitopenie moderată sau inițial absentă; hipertransaminazemie, care ajunge la 10 norme;

hiperbilirubinemie (pe contul fracției conjugate); fosfataza alcalină crescută; hiperuricemie; hiperamonemie; hipoglicemie; hipoNa-emie; hipercreatininemie; hipoproteinemie; scăderea fibrinogenului, prelungirea timpului de protrombină și a timpului trombotoplastinei parțial activate; este evidentă suferința fetală acută până la moartea fetală in utero; examenul USG arată creșterea difuză a ecogenității hepatice.

*Criterii de diagnostic al DAAHS (Chng C.L. et al. 2002), diagnosticul este pozitiv în prezența a 6 sau mai multe din semnele numite, în absența altor cauze de explicare:* dureri abdominale; polidipsie/poliurie; encefalopatie; hiperbilirubinemie  $> 14 \mu\text{mol/l}$ ; hipoglicemie  $< 4 \text{ mmol/l}$ ; creșterea valorilor acidului uric  $> 340 \mu\text{mol/l}$ ; leucocitoză  $> 11 \cdot 10^9/\text{l}$ ; ascită sau schimbări ecografice sugestive în ficat; hipertransaminazemie (AlAt, AsAt  $> 42 \text{ UI/l}$ ); creșterea nivelului de amoniac  $> 47 \mu\text{mol/l}$ ; insuficiență renală (creatinina  $> 150 \mu\text{mol/l}$ ); coagulopatie (timpul protrombinic, sau timpul parțial activat de trombotoplastină – APTT  $> 34 \text{ sec.}$ ); steatoza microveziculară în biotatul hepatic.

În distrofiile hepatice acute de sarcină apar complicații, care se manifestă la nivelul diferitor organe și sisteme: pulmonare, cardiovasculare, neurologice, renale, trombohemoragice, infecțioase și feto-placentare.

**Disfuncțiile pulmonare** sunt induse de dereglări obstructive și restrictive ale aparatului respirator. Pe fundalul afectării endoteliului vascular foarte rapid apar semnele detresei respiratorii, care, conform datelor de literatură [14,32], includ: tahipnee precedată de anxietate și agitație, creșterea travaliului respirator, infiltrate difuze, inițial interstițiale, ulterior alveolare, determinate radiologic, hiperventilație, hipercapnie, creșterea gradientului arterio-venos de oxigen, crepitații apoi și raluri pe întregul câmp pulmonar, cianoză, obnubilarea conștienței.

**Complicații neurologice.** Complicațiile neurologice în sindromul HELLP au o incidență înaltă fiind cea mai frecventă cauză de deces la gravidele suferinde de gestoză severă [24,28]. Manifestările clinice neurologice la pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP au fost multiple și cu o diversă incidență și intensitate.

**Disfuncțiile cardiovasculare** au loc pe fundalul afectării sistemice a celulei endoteliale. Suferința celulei endoteliale conduce la distrugerea endotelială, urmată de extravazarea lichidelor în peretele vascular al sectorului microcirculației și de dereglarea echilibrului tonusului vascular. Drept consecință are loc, pe de o parte, creșterea tonusului peretelui vascular cu creșterea cifrelor de tensiune arterială și, pe de altă parte, afectarea gravă a funcționării celulelor miocar-



dice [179]. Este foarte gravă lezarea endotelială în teritoriul circulației coronariene și apariția semnelor de suferință a celulei proprii acestui țesut – fibrei miocardice [37]. Astfel se instalează și se dezvoltă tabloul grav al cardiomiopatiei disgravidice CMD. După naștere lucrurile revin rapid la normal. Aceasta arată că celula miocardică este sănătoasă, ea doar funcționează prost datorită modificărilor mediului extracelular (lichidul interstițial).

**Depresia statutului imun**, documentat prin scăderea numărului absolut al limfocitelor, hipoproteinemie și hipoalbuminemie contribuie la declanșarea complicațiilor infecțioase.

**La nivelul sistemului feto-placentar** mecanismul patologic este următor: ineficiența invaziei trofoblastice induce vasospasmul, care produce ischemie utero-placentară cu apariția insuficienței feto-placentare și a suferinței fetale cronice. Ultima induce hipoxia, hipotrofia fetală și întârzierea de creștere intrauterină a fătului. Poate surveni moartea intrauterină a fătului și este favorizată asfizia intranatală sau moartea neonatală precoce.

**Scopul lucrării:** Evaluarea polimorfismului și caracteristicilor sindromului disfuncției multiple de organe declanșat în cadrul distrofiilor hepatice acute în sarcină.

**Material și metode.** În cadrul studiului au fost cercetate 72 de paciente cu patologii hepatice acute în sarcină, dintre ele: 55 – diagnosticate cu sindromul HELLP, 5 – cu steatoză hepatică acută de sarcină și 12 – cu diagnosticul stabilit de coleastăz intrahepatică de sarcină, care au beneficiat de tratament obstetrical și tratament intensiv polimodal în Clinicile Universitare Anesteziologie-Reanimatologie și Obstetrică-Ginecologie (IMSP SCM nr.1, IMSP SCR și IMSP IMȘIC) pe parcursul perioadei anilor 2009-2014. În studiu au fost incluse pacientele care s-au încadrat în criteriile diagnosticului sindromului HELLP [10;12], de steatoză hepatică acută de sarcină [29], coleastăz intrahepatică de sarcină. Pacientele cu sindromul HELLP au fost repartizate în 3 grupuri: HELLP1, HELLP2, HELLP3 în conformitate cu numărul de trombocite. Vârsta femeilor incluse în studiu a fost cuprinsă între 27 și 42 de ani, vârsta medie constituie  $28 \pm 9,63$  ani. Termenul de sarcină din momentul dezvoltării sindromului HELLP a variat între 25 și 39 de săptămâni. A fost îndeplinit un studiu de cohortă de tip descriptiv, după secvența temporală prospectiv și retrospectivă. Au fost studiate datele anamnestice, clinice și paraclinice din carnetele perinatale, fișele medicale ale bolnavelor. Monitoringul a inclus: pulsul, TAs, TAd, TAm, FCC, FR, diureza orară. A fost studiată starea statutului fluido-coagulant, care a inclus modificările în sângele roșu, formula leucocitară, hematocri-

tu, viteza de sedimentare a hematiilor, hemostaza primară prin cercetarea numărului trombocitelor și timpului de sângerare Duke și hemostaza plasmatică prin explorarea timpului de coagulare Lee-White, indicelui protrombinic, fibrinogenului, timpului de recalcificare a plasmei, timpului de trombină, timpului tromboplastinei parțial activate. Gradul de severitate a sindromului HELLP a fost stabilit după Martin sau conform Triplei Sisteme de Clasificare din Mississippi (Mississippi Triple Classification Sistem: clasa HELLP3 constituie pacientele cu numărul de trombocite cuprins între  $150.000/\text{mm}^3$  și  $100.000/\text{mm}^3$ ; HELLP2 –  $100.000/\text{mm}^3$  și  $50.000/\text{mm}^3$ ; HELLP1- trombocitopenia mai joasă de  $50.000/\text{mm}^3$ . Pentru determinarea echilibrului acido-bazic s-au recoltat probe de sânge în fiecare zi pe tot parcursul plăsării bolnavei în Clinica ATI. Sursele de recoltare au fost: artera radială, vena cubitală sau vena subclaviculară. S-a efectuat analiza biochimică a sângelui cu determinarea AlAt, AsAt, bilirubinei, ureei și creatininei. Pierderile de proteine în 24 de ore au fost determinate prin metoda cantitativă și calitativă. Hemoliza a fost identificată în baza hiperbilirubinemiei, prezenței frânturilor de eritrocite (schizocite, celule triangulare) la examenul frotiului sangvin, nivelul crescut al LDH, prezența hemoglobinei libere. Pentru determinarea stării intrauterine a fătului a fost efectuat Eco-Doppler. Statutul oftalmologic a fost studiat prin examenul oftalmoscopic. La necesitate a fost efectuat examenul radiologic al cutiei toracice, scintigrafia vaselor pulmonare, TC și IRM cerebrală.

**Prelucrarea statistică a materialului.** Pentru prelucrarea rezultatelor obținute am folosit statistica variațională ( $\chi^2$ ). Statistic semnificative am considerat diferențele, când valoarea  $p < 0,05$ . În scopul aprecierii diferenței autentice între rezultatele comparativ alese a fost folosit criteriul (t) Student. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu aplicarea Microsoft Excel XP, pachetului SAS – PC USA. A fost efectuat studiul analitic asupra corelării datelor inițiale ale parametrilor clinici și de laborator. Toate datele inițiale (datele biochimice ale sângelui, manifestările clinice etc.) au fost analizate prin metode statistice ale componentelor de bază (PCA) cu ajutorul programului statistic XL.

**Rezultate.** În rezultatul studiului, a fost determinat că pacientele cu diagnosticul de coleastăz intrahepatică de sarcină nu au manifestat decât dereglări ale funcției ficatului. Sindromul de disfuncție poliorganică a fost determinat în loturile de studii cu sindromul HELLP și steatoză hepatică acută de sarcină, manifestat la nivelul diferitor organe și sisteme: pulmonar, cardiovascular, hepatic, neurologic, renal, imuno-nutritiv și feto-placentar.

La 16 (22,22±6,55%) paciente din studiu (toate cu sindromul HELLP1 și 2) s-a determinat MODS cu afectarea a 7 sisteme (neurologic, cardiovascular, digestiv, pulmonar, renal, imun și feto-placentar). Afectarea a 6 sisteme în cadrul MODS a fost estimat la 15 (20,83±5,93%) lăuze (dintre ele 10 paciente cu sindromul HELLP 1 și 2 și, la toate bolnavele cu steatoză hepatică acută de sarcină). În cazul distrofiei adipoase acute a ficatului era prezent sindromul hepatorenal. Disfuncția a 4 sisteme – neurologic, renal, tulburări hepatice și depresie imuno-nutritivă – a fost la 7 (9,72±3,88%) paciente. Celelalte 22(30,56±6,23%) de bolnave, toate cu sindromul HELLP 3, au avut disfuncție poliorganică cu implicarea a 3 sisteme (cardiovascular – dereglări severe de ritm, criză hipertensivă, tulburări hepatice sau –la 14 (63±6,41%) dintre aceste gravide – retard de dezvoltare intrauterină al fătului).

La pacientele cu sindromul HELLP au fost constatate numeroase semne clinice de perturbări ale funcțiilor aparatului respirator: respirația nazală dificilă, cauzată de edemul mucoasei, tahipnee, dispnee la toate gravidele, hipoxemie – la 28 (50,91±6,74%), cianoză – la 12 (21,82±5,57%), respirație forțată – la 6 (10,91±4,20%), hemoptizie și raluri crepitante – la 3 (5,45±3,06%) paciente. Este de menționat, că la 12 (21,82±5,57%) paciente a fost dispnee în repaus. La 18 (32,73±6,35%) femei hipoxemia s-a supus corecției prin aportul de O<sub>2</sub>, iar la celelalte 10 (18,18±5,20%) nu răspundea la terapia cu O<sub>2</sub>. Semnele clinice pulmonare prezente la pacientele din studiu s-au încadrat în stabilirea diagnosticului de complicații grave pulmonare, dintre care: LPA/SDRA la 26 (47,27±6,73%), tromboză pulmonară la 11 (20,0±5,93%), pneumonie bilaterală la 9 (16,36±4,99%), atelectazii la 2 (3,63±2,52%) și pleurezie la 3 (5,45±3,06%) femei. Incidența pleureziei la pacientele din studiul nostru se încadrează în datele de 4-11% stipulate de alți autori. La pacientele cu ALI/ARDS au fost constatate semne clinice clasice caracteristice acestui sindrom: prezența scorului Murrey >2,5, multiplelor infiltrate pulmonare, raportul PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> sub limitele 300. Gradul de severitate a ALI/ARDS a fost diferit. La 5 (19,23±7,73%) paciente cu raportul PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> între 300 și 200 a fost constatat ARDS. Datele literaturii de specialitate menționează apariția complicațiilor pulmonare cu o incidență de 3-10%, manifestate prin declanșarea edemului pulmonar acut non-cardiogen. Studiul nostru a constatat o incidență de 5 ori mai înaltă a acestei complicații grave la pacientele cu sindromul HELLP, fapt datorat, posibil, evaluării în studiul nostru a cazurilor de leziune pulmonară acută (ALI) concomitent cu ARDS în diferite faze evolutive ale acestuia. Conform datelor studiului nostru, car-

diomiopatia dilatativă disgravidică a fost înregistrată la 11 (20,0±5,93%) dintre pacientele cu sindromul HELLP. La 9 (16,36±4,99%) paciente dintre acestea s-a dezvoltat edem pulmonar cardiogen. Afectarea gravă a celulei endoteliale și extravazarea lichidului în cavități a adus la apariția pericarditei exudative la 2 (3,63±2,52%) bolnave. Edemul cerebral, documentat prin prezența cefaleei, grețurilor, vomiei, la examenul fundului de ochi – stază papilară, a fost determinat la 47 (76,36±5,73%) de paciente dintre cele cu sindromul HELLP și steatoză hepatică acută de sarcină. La altele 5 (9,09±3,88%) dintre eceste femei s-a declanșat sindromul convulsiv (eclampsie). La bolnavele cu coleastăza intraheptică de sarcină aceste tulburări grave nu au fost determinate.

**Concluzii:** 1. Microangiopatia diseminată existentă în distrofiile hepatice acute de sarcină (sindromul HELLP și distrofia adipoasă (lipidică) acută hepatică de sacină (DLAHS)) este responsabilă de detresa celulară la nivel sistemic cu afectare poliorganică.

2. Sindromul disfuncției multiple de organe și sisteme declanșat în cadrul sindromului HELLP și steatoza hepatică acută de sacină poartă un caracter polimorf și se caracterizează printr-o evoluție severă.

3. Colestaza intraheptică de sarcină are o evoluție benignă, fara implicarea sindromului de disfuncție multiplă de organe și sisteme.

4. Stabilirea precoce a diagnosticului, cunoașterea criteriilor de diagnostic diferențial, determinarea criteriilor clinice de bază ale sindromului HELLP, steatozei hepatice acute de sarcină și a coleastăzei intrahepatice de sarcină, cunoașterea termenilor de rezolvare a sarcinii în aceste patologii sunt factorii cheie în succesul terapiei intensive și în prevenirea apariției complicațiilor grave.

#### Bibliografie

1. Al Doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului. Republica Moldova. Obiectivul 5: Îmbunătățirea sănătății materne. Chișinău, 2010. 120 p., p. 65-75.
2. Araujo A. et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2006, p. 195-129.
3. Audibert F. et al. Clinical utility of strict diagnostic criteria for HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets). In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, vol. 175, p. 460-464.
4. Barton J.R. et al. Endomyocardial ultrastructural finding in preeclampsia. In: Amer. J. Obstet. Gynecol., 1991, vol. 165, p. 389-391.
5. Bartynski W. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. In: AJNR Am. Neuroradiol. J., 2008; nr 29 (6), p. 1043-1049.

6. Buşilă V., Dragomirescu M. Tulburări metabolice în patologia infecţioasă. Timişoara: Facla, 1973. 200 p.
7. Busse R., Luckhoff A., Bassenge E. Endothelium-derived relaxant factor inhibits platelet activation. In: Arch. Pharm., 1987, nr. 336(5), p. 566-571.
8. Batagol R. Dangers of tetracyclines in pregnancy. In: Med. J. Aust. 1980, vol. 2(10), p. 578.
9. Catanzarite V.A. Severe preeclampsia with fulminant and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels: high risk of maternal death. In: Am. J. Perinatol., 1995, nr. 12, p. 310.
10. Cernetchi O., Cojocaru V., Coşpormac V. Stările de urgenţă în cadrul sindromului HELLP. În: Materialele Conferinţei a IV-a de medicină perinatală cu participare internaţională, Buletin de Perinatologie. Chişinău, 2011, nr. 3 (51) – 4 (52), p. 88-94.
11. Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I., Kingham J.G.C. In: Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut, 2002, vol. 51(6), p. 876-880.
12. Cojocaru V. Sindromul HELLP. În: SARRM, CEEA. Anestezia în obstetrică şi pediatrie, reacţii adverse, cursul IV, Chişinău: 2009, p. 70-72.
13. Coşpormac V. Complicaţiile pulmonare ale sindromului HELLP. În: Anale Ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”. Ediţia a XII-a, vol. 4, Chişinău, 2011, p. 113-117.
14. Copotoiu S.-M., Azamfirei L. (eds.). In: Actualităţi în anestezie şi terapie intensivă. Targu Mureş: University Press, 2006, p. 167-193.
15. Cunningham F. et al. Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. Preliminary observations with scanning electron microscopy. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, nr. 153(4), p. 358-363.
16. Dreyfus M., Tissier I., Baldauf J.-J. HELLP syndrome Revue et mise à jour. In: J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1997, nr. 26 (1), p. 9.
17. Dürig P., Ferrier C., Schneider H. Hypertensive disorders in pregnancy Ther Umsch. 1999 vol. 56(10), p. 561-71.
18. Edelson R.N., Chernik N.L., Posner A.B. Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture. Occurrence in thrombocytopenic patients. In: Arch. Neurol., 1974, vol. 31, p. 134-137.
19. Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. In: BMC Pregnancy Childbirth, 2009, vol. 26, nr. 9, p. 8.
20. Hupuczi P. et al. Changes in laboratory characteristics of HELLP syndrome complicated tasks. În: Hypertension in pregnancy, 2007, nr. 26, p. 389.
21. Kilpatrick D.C. et al. Anti-phospholipid antibody syndrome and pre-eclampsia. In: Lancet, 1989, p. 987.
22. Kirkpatrick C.A. The HELLP Syndrome. In: Acta Clin. Belg., 2010, nr. 65(2), p. 91-97.
23. Marin J.A. Preeclampsia-predicţie şi mecanisme. În: Gineco.ro, 2006, nr. 5, p.7.
24. Miguil M., Chekairy A. Eclampsia study of 342 cases. In: Hypertension in pregnancy, 2008, vol. 27, p. 103-111.
25. Mişu D. et al. HELLP Syndrome – a Multisystemic Disorder. In: Bahrain Medical Bulletin, 2002, vol. 24, p. 4.
26. Pritchard J.A., Linningham F. G., Mason R.A. Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, vol. 124, p. 855.
27. Pritchard J.A., Weisman R., Ratnoff O.D. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. In: N. Engl. J. Med., 1954, vol. 250, p. 89.
28. Sibai B.M. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, vol. 162, p. 311-316.
29. Tofan-Scutaru L. Distrofia Acută Lipidică Hepatică de Sarcină şi Sindromul HELLP. În: Materialele Congresului al VI-lea de obstetrică şi ginecologie. Chişinău, 2010, p. 262-267.
30. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. In: Obstet. Gynecol., 1985, vol. 66, p. 657-660.
31. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, vol. 142, p. 159-167.
32. Zdrenhuş C. Terapia intensivă în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), plămânuş de şoc. În: Actualităţi în anestezie şi terapie intensivă. Târgu Mureş: 2006. p. 295-309.
33. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Этюды критической медицины. Акушерство глазами анестезиолога. Петрозаводск: ИнтелТек, 1993, том 3, 248 стр.
34. Зильбер А.П. Медицина критических состояний. Книга I. Петрозаводск, издательство ПТУ, 1995. 360с., стр. 155-185.
35. Зильбер А.П., Шифман Е.Н., Павлов А.Г. Преэклампсия и эклампсия: клинико-физиологические основы и алгоритмы диагностики. Петрозаводск: издательство ПТУ, 1997, 52 с.
36. Зильбер А.П., Шифман Е.М. HELLP-синдром при тяжелой форме гестоза. Вестник интенсивной терапии, 1993, №2, с. 28-31.
37. <http://www.scribde.com/medicina/CARDIOMIOPATIA-DISGRAVIDIC172205122.php>, 24.01.2012.
38. Rajasri A.G., Srestha R., Mitchell J. Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP) – an overview. In: J. Obstet. Gynaecol., 2007, vol. 27(3), p. 237-240.
39. Mjahed K., Charra B., Hamoudi D., Noun M., Barrou L. Acute fatty liver of pregnancy. In: Arch. Gynecol. Obstet. 2006, vol. 274(6), p. 349-353.