

Zespół HELLP – patogeneza i postępowanie kliniczne

HELLP syndrome: pathogenesis and clinical management

Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska, Bożena Leszczyńska-Gorzela, Radziław Mierzyński, Jan Oleszczuk

Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Oleszczuk

Przeгляд Menopauzalny 2010; 4: 252–259

Streszczenie

Zespół HELLP charakteryzuje się jednoczesnym występowaniem hemolizy (H – *hemolysis*), podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (EL – *elevated enzymes*) i małopłytkowości (LP – *low platelets*). Początkowo występowanie zespołu HELLP wiązane było z bardzo nietypowym lub zagrażającym życiu przebiegiem stanu przedrzucawkowego, ale coraz częściej podkreśla się, że jest to samodzielna jednostka chorobowa. Patogeneza zespołu HELLP nie jest ostatecznie wyjaśniona – istotny jest udział czynników genetycznych i immunologicznych. Praca przedstawia patogenezę, rozpoznanie i postępowanie z uwzględnieniem glikokortykosteroidoterapii i sposobu zakończenia ciąży u pacjentek z zespołem HELLP. Około 70% przypadków tego zespołu występuje między 24. a 37. tygodniem ciąży, pozostałe pojawiają się najczęściej w ciągu 48 godz. po rozwiązaniu. Istnieją dwie klasyfikacje zespołu HELLP: wg klasyfikacji Tennessee kryteria rozpoznania obejmują: LDH > 600 U/l, AspAT \geq 70 U/l i liczbę płytek < 100 000/mm³. Klasyfikacja Mississippi określa zespół HELLP w oparciu o liczbę płytek. Przebieg choroby jest nieprzewidywalny i może być piorunujący. W przypadku ciąży po 34. tygodniu wskazane jest jej zakończenie, podobnie jak w sytuacji pogarszania się stanu matki i/lub płodu. Postępowanie wyczekujące może być rozważane przed 34. tygodniem ciąży jedynie w wybranych przypadkach i powinno zawsze uwzględnić profilaktykę RDS przy użyciu glikokortykosteroidów. Ich zastosowanie do leczenia ciężkiej postaci zespołu u matki budzi wiele kontrowersji, ale może być usprawiedliwione w ciężkich postaciach choroby, zwłaszcza w przypadku ciężkiej trombocytopenii. W postępowaniu należy uwzględnić leczenie hipotensyjne (docelowe wartości RR < 155/105 mm Hg) oraz podawanie MgSO₄, także po zakończeniu ciąży.

Słowa kluczowe: zespół HELLP, patogeneza, rozpoznawanie, glikokortykosteroidy, zakończenie ciąży

Summary

The HELLP syndrome is a serious complication of pregnancy characterized by haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. In the past it was thought to be related to severe preeclampsia, nowadays it is believed to be a separate disease. Its pathogenesis remains to be elucidated – the importance of genetic and immunological origins is highlighted. This review presents pathogenesis, diagnosis and management in patients with the HELLP syndrome. About 70% of the cases develop before delivery, the majority between the 24th and 37th gestational weeks; the remainder (rest) within 48 hours after delivery. The HELLP syndrome may be complete or incomplete. In the Tennessee Classification System, diagnostic criteria for HELLP are haemolysis with increased LDH (> 600 U/L), AST (\geq 70 U/L), and platelets < 100 000/mm³. The Mississippi Triple-class HELLP System further classifies the disorder by the nadir platelet counts. The syndrome is a progressive condition and serious complications are frequent. Delivery is indicated if the HELLP syndrome occurs after the 34th gestational week or the foetal and/or maternal conditions (status) deteriorate. Conservative treatment (\geq 48 hours) is controversial but may be considered in selected cases before 34 weeks' gestation. Most authors prefer a single course of corticosteroid therapy for RDS prophylaxis between 24th and 34th week of pregnancy. Standard corticosteroid treatment is still of uncertain clinical value in the management of the maternal HELLP syndrome, but justified in some cases, mainly with severe thrombocytopenia. Blood pressure should be kept below 155/105 mm Hg as well as the therapy with MgSO₄ should be offered to all patients with the HELLP syndrome.

Key words: HELLP syndrome, pathophysiology, diagnosis, corticosteroid therapy, delivery

Adres do korespondencji:

Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska, Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, e-mail: elzbietaap@yahoo.com

Zespół HELLP charakteryzuje się jednoczesowym występowaniem hemolizy (H – *hemolysis*), podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (EL – *elevated enzymes*) i małopłytkowości (LP – *low platelets*). Początkowo występowanie zespołu HELLP związane było z bardzo nietypowym lub zagrażającym życiu przebiegiem stanu przedrzucawkowego. Zespół HELLP pojawia się u 0,2–0,6% ogółu ciężarnych, ale może dotyczyć aż 4–12% kobiet z preeklampsją; u ok. 30% pacjentek z atakiem rzucawki rozwinięciem zespołu HELLP. Blisko 2/3 przypadków tego zespołu rozwija się w ciąży: 70% między 27. a 37. tygodniem ciąży, a 15–25% przypadków we wczesnym potogu [1]. Należy podkreślić, że obecność stanu przedrzucawkowego czy nadciśnienia ciążowego nie jest niezbędnym warunkiem do rozpoznania zespołu HELLP. Nadciśnienie tętnicze jest ciężkie w 50% przypadków zespołu, łagodne w 30%, ale nieobecne aż w 20% przypadków. Jednoznaczna przyczyna oraz patogenеза zespołu HELLP nie zostały jak dotąd ustalone. W dalszym ciągu trwają dyskusje, czy zespół HELLP to ciężka postać stanu przedrzucawkowego, czy odrębna jednostka chorobowa. Za pierwszą koncepcją przemawia współistnienie nadciśnienia, białkomoczu, często drgawek rzucawkowych, rozwój po 20. tygodniu ciąży. Przeciwno – istnienie zespołu HELLP bez stanu przedrzucawkowego i jego rozwój w potogu, wtedy, gdy zazwyczaj ustępują objawy preeklampsji. Zakończenie ciąży i usunięcie łożyska jest leczeniem przyczynowym stanu przedrzucawkowego, natomiast zespół HELLP może rozwinąć się nawet w pierwszych 7 dniach po porodzie. Średni wiek ciężarnych z zespołem HELLP jest zwykle wyższy niż pacjentek z preeklampsją. Na wystąpienie tego powikłania ciąży najbardziej narażone są wieloródki, kobiety powyżej 25. roku życia, rasy białej, z obciążonym wywiadem położniczym. Ryzyko rozwoju zespołu HELLP w kolejnych ciążach jest szacowane przez niektórych autorów nawet na 20%.

Patogenеза zespołu HELLP

Przyjmując, że zespół HELLP jest ciężką postacią preeklampsji, początek choroby związany jest z nieprawidłową implantacją trofoblastu, która prowadzi do niewydolności naczyniowej łożyska. W jej efekcie niedokrwiony trofoblast uwalnia szereg substancji aktywujących i uszkodzających śródbłonek naczyń krwionośnych [2, 3]. Elementem wspólnym preeklampsji i zespołu HELLP jest uszkodzenie oraz aktywacja komórek śródbłonna, do którego może dojść w wyniku segmentowego skurczu naczyń krwionośnych. Na uszkodzonym śródbłonie odkładają się złogi fibryny i płytki krwi oraz dochodzi do uwalniania substancji wazokonstrykcyjnych nasilających skurcz naczyń krwionośnych i agregację płytek [4].

Patogenеза zajęcia wątroby w zespole HELLP pozostaje nieznana. Łańcuch zdarzeń patofizjologicznych jest zapoczątkowany poprzez śródnaczyniowe odkłada-

nie złogów fibryny i ograniczenie przepływu krwi przez zatoki wątroby, którym towarzyszy hipowolemia. Badania dopplerowskie wykonane u kobiet z preeklampsją, u których doszło do rozwoju zespołu HELLP, wykazały zmniejszony przepływ krwi przez wątrobę [5]. Niedotlenienie wątroby prowadzi do pojawienia się ognisk zawałów, krwiaków podtorebkowych, krwawień śródmiąższowych, które w konsekwencji mogą prowadzić do zagrażającego życiu pęknięcia wątroby [4]. Chociaż u podłoża tego procesu leży wykrzepianie w naczyniach wątroby, zespołu HELLP nie należy traktować jako wariantu uogólnionego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC), nawet jeśli dla obu procesów charakterystyczna jest mikroangiopatyjna anemia hemolityczna. Należy pamiętać jednak, że DIC może być powikłaniem ciężkiej preeklampsji, a zespół HELLP może być jego przyczyną [6]. Aktywacja komórek śródbłonna z uwalnianiem czynnika von Willebranda jest odpowiedzialna za małopłytkowość ze zużycia i mikroangiopatię zakrzepową w zespole HELLP, w którym także aktywność enzymu odpowiedzialnego za usuwanie multimerów czynnika von Willebranda ADAMTS 13 jest obniżona [7].

U większości pacjentek z zespołem HELLP stwierdza się nadciśnienie i proteinurię, ale nie są to objawy warunkujące rozpoznanie tej jednostki chorobowej. Najistotniejsze są zaburzenia funkcji wątroby – klinicyście pojawienie się silnych dolegliwości bólowych w prawym podżebrzu powinno sygnalizować możliwość ciężkiego i szybkiego rozwoju choroby. Zaburzenia funkcji komórki wątrobowej i/lub jej śmierć prawdopodobnie korelują z ciężkością choroby.

Uszkodzenie śródbłonna, skurcz naczyń krwionośnych, agregacja płytek, upośledzenie uwalniania substancji wazodylatacyjnych to wspólne cechy patofizjologiczne nie tylko stanu przedrzucawkowego i zespołu HELLP, ale także zespołu hemolityczno-mocznicowego, ostrego stłuszczenia wątroby, zespołu antyfosfolipidowego, uogólnionej odpowiedzi immunologicznej i posocznicy oraz ostrej poporodowej niewydolności nerek [1]. Uszkodzenie śródbłonna, aktywacja płytek krwi oraz układu komplementu z uwalnianiem mediatorów prozapalnych są czynnikami predysponującymi do rozwoju DIC w wymienionych sytuacjach klinicznych [6].

Zespół HELLP a układ immunologiczny

Zespół HELLP jest schorzeniem ogólnoustrojowym o nieznaną etiologię, a większość jego objawów patofizjologicznych odzwierciedla zaburzenia w funkcjonowaniu układu odpornościowego u ciężarnej, które odpowiadają za dysfunkcję śródbłonna. Niektóre zaburzenia immunologiczne obecne u pacjentek z zespołem HELLP są wyrażone mocniej niż u ciężarnych z preeklampsją, ale bez zespołu HELLP [8]. Zespół HELLP można uznać za ostre zaburzenie immunologiczne skierowane prze-

ciwko wątrobie. Podkreśla się podobieństwo zespołu HELLP do zespołu układowej odpowiedzi immunologicznej [9–11].

Zespół HELLP i zespół antyfosfolipidowy

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującym się obecnością zakrzepicy żyłnej i/lub tętniczej oraz powtarzającymi się niepowodzeniami położniczymi. Zespół ten może być zespołem pierwotnym lub towarzyszyć innym chorobom z autoagresji, przede wszystkim układowemu toczniowi trzewnemu. W definicji zespołu antyfosfolipidowego zostały ujęte powikłania położnicze, wśród których należy m.in. wymienić jatrogenne zakończenie ciąży przed 34. tygodniem spowodowane stanem przedrzucawkowym, rzucawką czy przedwczesnym oddzieleniem łożyska [12].

Współistnienie zespołu HELLP z APS jest rzadkie, ale w przypadku współwystępowania jego przebieg jest albo bardzo ciężki i nietypowy z długo utrzymującą się małopłytkowością, albo pojawia się bardzo wcześnie – już w II trymestrze ciąży [13]. Udowodniono, że przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) niekorzystnie wpływają na stan śródbłonna, a zespół HELLP może być uznany za chorobę *endothelium*, ponieważ cechy jego uszkodzenia w postaci zwiększenia stężenia odpowiednich markerów, zwiększonej aktywności układu krzepnięcia i zmniejszenia jego działania regulującego napięcie ściany naczyń pojawiają się już przed objawami klinicznymi [3]. Innym wspólnym elementem łączącym zespół HELLP z APS jest korzystne działanie glikokortykosteroidów używanych do leczenia obu schorzeń, które nie tylko wpływają na wzrost liczby płytek, ale także przyspieszają kliniczny powrót do zdrowia [1]. Mogą one prawdopodobnie minimalizować uszkodzenie śródbłonna, poprawić przepływ krwi przez wątrobę i ograniczyć jej uszkodzenie oraz zmniejszyć zużycie płytek. Ich zastosowanie w zespole HELLP nie jest leczeniem przyczynowym, ale stwarza warunki do szybszego cofania się zmian chorobowych [1]. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych u chorych z zespołem HELLP może identyfikować grupę o dużym ryzyku ciężkiego uszkodzenia wątroby i dodatkowo, w tej grupie pacjentek, zakończenie ciąży może nie być tak skutecznym postępowaniem jak u ciężarnych bez przeciwciał antyfosfolipidowych [14].

Istnieje także teoria uznająca zespół HELLP za formę waskulopatii, do rozwoju której mają się przyczyniać naczyniowe czynniki wzrostu [15]. Innym czynnikiem wyjaśniającym rozwój zespołu HELLP jest działanie białek syntetyzowanych przez łożysko, które mają uszkadzać wątrobę w sposób przypisany do zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej [1].

Apoptoza

Najistotniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za uszkodzenie i apoptozę hepatocytów, a w konsekwencji za rozwój chorób wątroby jest CD95, obecnie okre-

ślany jako Fas. Znaczenie układu Fas w patogenezie chorób wątroby jest dobrze udokumentowane, a jego zaburzenia zostały potwierdzone w ostrych i przewlekłych zaburzeniach jej funkcji [16, 17]. Fas/Fas-ligand to białko powierzchniowe należące do rodziny receptora czynnika martwicy guza (TNF) (białko błonowe typu I) [18]. Stymulacja apoptozy przez Fas biegnie dwiema drogami: szlakiem proteolitycznym za pośrednictwem kaskady kaspaz oraz szlakiem mediatorów lipidowych. Kaspazy to proteazy cysteinowe, odgrywające kluczową rolę w procesie apoptozy. Enzymy te mają zdolność niszczenia białek enzymatycznych i efektorowych, co w końcowej fazie apoptozy doprowadza do całkowitej dezintegracji komórki [19]. Limfocyty i same komórki wątroby są źródłem Fas-L [20]. Badania przeprowadzone przez Strand i wsp. wykazały, że Fas-L pochodzenia łożyskowego bierze udział w patogenezie zespołu HELLP i jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za uszkodzenie wątroby [21]. Komórki wątroby, ze względu na dużą ekspresję Fas, są podatne na indukowany układem Fas/Fas-L proces apoptozy [16, 22]. Źródłem Fas-L są nie tylko cytotoksyczne limfocyty T, hepatocyty, ale także łożysko, na co wskazuje ustępowanie choroby po zakończeniu ciąży i usunięciu łożyska [23]. W zespole HELLP fragmenty trofoblastu z Fas-L lub jego rozpuszczalna forma przedostają się do krążenia matczyne [21]. Wcześniejsze badania potwierdziły obecność fragmentów syncytiotrofoblastu w krążeniu ciężarnej z pre eklampsją i zespołem HELLP [24]. Rozwój zespołu HELLP we wczesnym potoku ma wskazywać na obecność przetrwałego krążącego FAS-L [21].

Inwazja trofoblastu zapewnia kontakt rozwijającego się płodu z immunokompetentnymi komórkami matki, a ich wzajemne oddziaływanie jest istotne dla przebiegu ciąży. W ostatnim trymestrze obserwowana jest wyraźna aktywacja leukocytów we krwi ciężarnej. Pochodzący od płodu rozpuszczalny antygen HLA (sHLA-DR) jest odpowiedzialny za intensyfikację odpowiedzi immunologicznej ciężarnej wobec płodu. Antygen ten jest zdolny do zapoczątkowania procesu apoptozy i w związku z tym nawet małe jego stężenie może być odpowiedzialne za regulację równowagi immunologicznej w układzie matka–płód. Dla zespołu HELLP charakterystyczne jest duże stężenie sHLA-DR i niektórzy postulują oznaczenie tej molekuly u ciężarnych z pre eklampsją w celu wczesnej predykcji rozwoju zespołu HELLP. Można spotkać opinię, że zespół ten należy rozważać jako odrzucenie allograftu płodowego [25].

Cytokiny

Udział cytokin prozapalnych w patogenezie HELLP jest aktualnie przedmiotem dużego zainteresowania badaczy. Wykazano zmiany stężenia cytokin u ciężarnych z HELLP [wzrost interleukiny 10 (IL-10), receptor IL-6 i transformujący czynnik wzrostu b3 (TGF-b3), obniżenie CCL18, CXCL5 i IL-16], które mogą potwierdzać hipotezę, że zespół HELLP jest łożyskową formą odpo-

wiedzi zapalnej. W chwili obecnej nie można jednak rozstrzygnąć jednoznacznie, czy charakterystyka cytokin prozapalnych obserwowana w zespole HELLP jest jego przyczyną, czy konsekwencją [26].

Czy zespół HELLP jest ciężką postacią preeklampsji?

Pomimo doniesień o występowaniu zespołu HELLP u ciężarnych bez nadciśnienia i białkomoczu traktowany jest on jako jedna z postaci chorób nadciśnieniowych w ciąży, przede wszystkim jako ciężka postać stanu przedrzucawkowego [27]. Badania opublikowane w 2008 r. wskazują, że zespół HELLP jest jednak odmienną jednostką chorobową. Wykazano, że ekspresja genów kodujących m.in. receptor dla VEGF (*vascular endothelial growth factor* – naczyniowy czynnik wzrostu), leptynę, PAPP2 (*pappalysin 2*), białko związane z kadheryną (CTNNAL), transferazę S-glutationu p1 (GSTP1) czy kalgranulinę (S100A8) w łożysku jest zupełnie odmienna w przypadku zespołu HELLP w porównaniu z ciężarnymi z preeklampsją czy zdrowymi, niezależnie od znanych czynników ryzyka, takich jak rodność czy rasa. Sugeruje to udział tych związków w różnych mechanizmach molekularnych w rozwoju zespołu HELLP i potwierdza wielogenową teorię patogenyzy tego schorzenia. Wyniki badań przeprowadzonych przez Buimera i wsp. wskazują, że zespół HELLP nie jest odmianą preeklampsji, ale zupełnie odmienną jednostką chorobową [28]. Na różnice między ciężką preeklampsją a zespołem HELLP wskazują także badania opublikowane w 2008 r., dotyczące różnic w patologii łożyska. Wykazały one, że łożyska pochodzące od pacjentek z zatorami tętnicy płucnej (*pulmonary embolism* – PE) bez HELLP były istotnie mniejsze, częściej występowały zawały, zakrzepy i ogniska oddzielania w porównaniu z grupą pacjentek z PE i HELLP. Autorzy tłumaczą obserwowane różnice w szybszym i gwałtowniejszym przebiegu PE powikłanego HELLP, który nie pozwala na pojawienie i utrwalenie się zmian patomorfologicznych w łożysku [29].

Rozpoznanie zespołu HELLP

Rozpoznanie wczesnych objawów zespołu HELLP jest trudne, bowiem objawy kliniczne są niespecyficzne. Początkowo pacjentki uskarżają się na ból w prawym podżebrzu lub nadbrzuszu, nudności i wymioty, złe samopoczucie. Większość pacjentek (30–60%) uskarża się na bóle głowy, a 20% na zaburzenia widzenia. Objawy najczęściej nasilają się stopniowo: zespół HELLP charakteryzuje się nasileniem objawów w nocy, a w ciągu dnia zmniejszeniem dolegliwości.

Klasyczne kryteria laboratoryjne rozpoznania zespołu HELLP to:

- hemoliza: aktywność LDH ≥ 600 IU/l, zmniejszenie stężenia hemoglobiny,

- wzrost aktywności enzymów wątrobowych – AspAT ≥ 70 IU/l,
- spadek liczby płytek (PLT) $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

W rozmazie krwi obwodowej obecne są schizocyty, erytrocyty polichromatyczne, wzrasta liczba retikulocytów. Hemoglobinuria jest makroskopowo rozpoznawana u 10% pacjentek. Małopłytkowość jest bardzo dobrym wykładnikiem zaawansowania choroby i odpowiedzi organizmu pacjentki na zastosowane leczenie. W oparciu o liczbę płytek została opracowana klasyfikacja zespołu HELLP wg Martina (tzw. klasyfikacja Missisipi) [30]:

- klasa 1. PLT $< 50\ 000/\text{mm}^3$,
- klasa 2. PLT $50\ 000\text{--}100\ 000/\text{mm}^3$,
- klasa 3. PLT $100\ 000\text{--}150\ 000/\text{mm}^3$.

Drugą funkcjonującą w piśmiennictwie klasyfikacją jest zaproponowana przez Sibai tzw. klasyfikacja Tennessee. Wyróżnia ona całkowity (tylko klasa 1. wg klasyfikacji Missisipi) i częściowy zespół HELLP. Częściowy zespół HELLP możemy rozpoznać przy stwierdzeniu dwóch z trzech wymienionych parametrów [31].

Ryzyko ciężkich powikłań zespołu HELLP istotnie wzrasta w przypadku nasilonej małopłytkowości (PLT $< 50\ 000/\text{mm}^3$), znacznej hemolizy i upośledzenia funkcji wątroby (aktywność LDH > 1400 IU/l; ALAT > 150 IU/l) oraz ograniczenia funkcji nerek (stężenie kwasu moczowego $> 7,8$ mg%) [30].

W diagnostyce różnicowej zespołu HELLP należy przede wszystkim wziąć pod uwagę: łagodną trombocytopenię ciążową, ostre żółte stłuszczenie wątroby, immunologiczną plamicę małopłytkową, plamicę zakrzepową, zespół hemolityczno-mocznicowy, wirusowe zapalenie wątroby, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie trzustki, toczkę trzewną.

Z uwagi na niejednoznaczny obraz kliniczny choroby u ciężarnych z objawami choroby wirusowej oraz prezentujących objawy sugerujące jedno z powyższych rozpoznań należy obowiązkowo wykonać morfologię krwi z oceną liczby płytek oraz oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych [6].

Postępowanie z pacjentkami z zespołem HELLP

Zaproponowano trzy główne opcje postępowania z pacjentkami z zespołem HELLP, które w przypadku każdej pacjentki wymagają zindywidualizowania [32]:

- 1) po ukończeniu 34. tygodnia ciąży – natychmiastowe zakończenie ciąży,
- 2) między 27. a 34. tygodniem ciąży – poród w ciągu 48 godz. po rozpoznaniu, po ustabilizowaniu stanu pacjentki i podaniu glikokortykosteroidów (opcja z wyboru u większości pacjentek),
- 3) przed 27. tygodniem ciąży – próba postępowania wychekującego.

Każda ciężarna z podejrzeniem zespołu HELLP powinna mieć monitorowane ciśnienie tętnicze, tętno i temperaturę tak często, jak wynika to ze stanu klinicznego. Pacjentki te wymagają badania ginekologicznego, uwzględniającego pobranie wymazu bakteriologicznego z kanału szyjki macicy z uwagi na duże ryzyko powikłań infekcyjnych.

Badania laboratoryjne powinny być wykonywane co 12–24 godz. lub częściej, gdy stan pacjentki jest ciężki. Do badań koniecznych należy zaliczyć:

- morfologię krwi z oceną liczby płytek i obrazem krwi obwodowej (obecność rozfragmentowanych erytrocytów),
- analizę moczu – obecność białka w moczu!,
- białkomocz dobowy,
- posiew moczu,
- próby wątrobowe: LDH, AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny,
- układ krzepnięcia: fibrynogen i D-dimery,
- stężenie elektrolitów,
- stężenie glukozy.

Ze względu na duże ryzyko pojawienia się krwiałoków podtorebkowych wątroby konieczne jest badanie ultrasonograficzne (USG) lub tomografia komputerowa jamy brzusznej. Jednym z najgroźniejszych powikłań zespołu HELLP jest pęknięcie wątroby. Objawy zwiastujące możliwość wystąpienia pęknięcia wątroby to ból w prawym podżebrzu i nagły spadek ciśnienia tętniczego. Poprzezdzają one często wystąpienie objawów krwawienia do jamy brzusznej i hipowolemię (wstrząs hipowolemiczny), które wskazują na pęknięcie narządu [33].

Oceniając stan płodu, należy wziąć pod uwagę wiek ciążowy, odczuwanie ruchów przez ciężarną, badanie kardiologiczne, profil biofizyczny w badaniu USG i analizę przepływów w krążeniu łożyskowo-płodowym. Ponieważ wystąpienie zespołu HELLP jest najczęściej związane z koniecznością szybkiego zakończenia ciąży, niezbędną jest profilaktyka zespołu zaburzeń oddychania u noworodka. W związku z tym wszystkim ciężarnym między 24. a 34. tygodniem ciąży należy podać dożylnie betametazon w dawce 12 mg co 24 godz. (łącznie 2 dawki) [6].

Celem leczenia nadciśnienia u pacjentek z zespołem HELLP jest utrzymanie jego wartości w granicach 150/80–90 mm Hg za pomocą leków uznanych za skuteczne i bezpieczne u ciężarnych [34]. Napad drgawek rzucawkowych poprzedza rozpoznanie zespołu HELLP lub następuje po postawieniu rozpoznania. Dlatego konieczna jest profilaktyka wystąpienia napadu rzucawki u każdej pacjentki z zespołem HELLP poprzez zastosowanie $MgSO_4$ niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego. Początkowo podaje się $MgSO_4$ w bolusie 4–6 g i.v., a następnie we wlewie ciągłym w dawce 1–2 g/godz. Ze względu na ryzyko przedawkowania terapia powinna być monitorowana przez kontrolę odruchu kolanowego, diurezy oraz ewentualnie stężenia $MgSO_4$ w surowicy. Działania profilaktyczne powinny być wykonywane do

48 godz. po porodzie lub do momentu normalizacji parametrów laboratoryjnych ze względu na duże ryzyko wystąpienia drgawek w połoгу [35, 36].

Zastosowanie glikokortykosteroidów jest jednym z najważniejszych punktów postępowania u pacjentek z zespołem HELLP. Zwrócono uwagę na dodatkowe korzyści z ich zastosowania do indukcji dojrzałości płuc płodu. Obserwowano zahamowanie aktywności i dysfunkcji śródbłonna oraz ograniczenie produkcji cytokin. Opisano także zmniejszenie częstości ciężkich krwawień śródmózgowych, zespołu martwiczego zapalenia jelit (*necrotizing enterocolitis* – NEC) i obniżenie śmiertelności okołoporodowej noworodków. Uważa się, że włączenie glikokortykosteroidów do leczenia tej grupy pacjentek wpływa korzystnie na:

- PLT, powodując jej stabilizację lub wzrost,
- aktywność LDH, powodując jej stabilizację lub spadek,
- aktywność AlAT i AspAT, powodując jej stabilizację lub spadek.

Zaleca się stosowanie deksametazonu, który w porównaniu z betametazonem wykazuje korzystniejsze działanie w odniesieniu do liczby płytek, wartości ciśnienia tętniczego, aktywności enzymów wątrobowych oraz diurezy. Proponowana dawka deksametazonu to 10 mg 2 × dziennie dożylnie. Włączenie sterydoterapii należy rozważyć w przypadku $PLT < 100\ 000/mm^3$ [7].

W ostatnich latach opublikowano wiele prac, w których wykazano, że zastosowanie glikokortykosteroidów nie wiąże się ze zmniejszeniem umieralności matek i noworodków czy zmniejszeniem częstości wystąpienia takich powikłań, jak przedwczesne oddzielenie łożyska, obrzęk płuc lub powikłania wątrobowe. Z drugiej strony wykazano, że podanie glikokortykosteroidów wydłuża czas trwania ciąży i skraca hospitalizację, co nie było obserwowane przez wszystkich badaczy [37]. W niedawno opublikowanych badaniach na dużej grupie pacjentek Fonseca potwierdził, że podawanie deksametazonu nie zmniejsza częstości występowania powikłań u matek, nie zmniejsza częstości transfuzji FFP i płytek krwi oraz nie skraca czasu trwania hospitalizacji [38]. Podobne obserwacje poczynili Vidaeff i Yeomans, sugerując indywidualizację postępowania w przypadku terapii zespołu HELLP glikokortykosteroidami. Należy pamiętać o potencjalnie niekorzystnym wpływie wielokrotnego podawania glikokortykosteroidów na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) płodu [39].

W zespole HELLP, podobnie jak we wszystkich stanach ostrych, należy dokładnie monitorować gospodarkę wodno-elektrolitową. Podaż płynów powinna być tak ustalona, aby diureza była utrzymana na poziomie 30–40 ml/godz., nie mniej niż 20 ml. Zarówno niedobór płynów, jak i ich nadmiar może być dodatkowym powikłaniem. Zalecane jest podawanie roztworu 5% glukozy, płynu Ringera, płynu wieloelektrolitowego w ilości ok. 100 ml/godz., nie przekraczając 150 ml/godz. W przypadku oligurii towarzyszącej zespołowi HELLP należy

podać pacjentce 250–500 ml płynu 1–2 razy (w połogu także lek moczopędny po odpowiednim nawodnieniu pacjentki). W przypadku braku efektu leczniczego i utrzymywania się bezmoczu konieczne jest inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne [33].

W cięższych postaciach zespołu HELLP zawsze występuje małopłytkowość, która stwarza dodatkowe problemy terapeutyczne w okresie okołoporodowym. Pacjentka z zespołem HELLP bezpośrednio przed ukończeniem ciąży powinna mieć ocenioną liczbę trombocytów i zależnie od niej należy rozważyć ewentualne przetoczenie koncentratu płytek. Jeden z proponowanych schematów postępowania jest następujący: przed planowanym cięciem cesarskim przy $PLT < 40\ 000/mm^3$ należy przetoczyć 6 jednostek masy płytkowej, przed planowanym porodem drogami natury transfuzja płytek jest konieczna przy $PLT < 20\ 000/mm^3$. Inni autorzy proponują przetoczenie masy płytkowej przed rozwiązaniem (cięciem cesarskim i poród drogami natury), gdy $PLT < 50\ 000/mm^3$. W połogu celem leczenia małopłytkowości w zespole HELLP jest utrzymanie $PLT > 40\ 000/mm^3$ u pacjentek po cięciu cesarskim i $> 20\ 000/mm^3$ u rodzących drogami natury. Należy podkreślić w tym miejscu, że odpowiednio wczesne rozpoczęcie sterydoterapii ($PLT < 100\ 000/mm^3$) eliminuje konieczność przetaczania masy płytkowej [7, 33, 40].

W ubiegłym roku opublikowano rekomendacje Kanadyjskiego Towarzystwa Położniczo-Ginekologicznego dotyczące terapii pacjentek z zespołem HELLP [34]:

1. Brak wskazań do profilaktycznego podawania płytek krwi, również przed cięciem cesarskim, kiedy $PLT > 50\ 000/mm^3$ i brak objawów nieprawidłowego krwawienia lub dysfunkcji płytek krwi.
2. Powinno się rozważyć zapotrzebowanie preparatów krwiopochodnych, w tym płytek krwi u pacjentek, u których PLT spada $< 50\ 000/mm^3$, PLT spada w szybkim tempie i/lub kiedy obserwuje się objawy koagulopatii.
3. Transfuzja płytek jest konieczna przed porodem drogami natury, kiedy PLT maleje $< 20\ 000/mm^3$.
4. Transfuzja płytek jest rekomendowana przed cięciem cesarskim, kiedy PLT maleje $< 20\ 000/mm^3$.
5. Kortykosteroidy powinny być podane, kiedy PLT maleje $< 50\ 000/mm^3$.
6. Brak dostatecznych dowodów, aby rekomendować zastosowanie transfuzji wymiennej osocza i plazmaferezy.

Ciężarne i położnice z zespołem HELLP są grupą o wysokim ryzyku wystąpienia ciężkiej anemii (hemoliza, krwotok) i krwotoku okołoporodowego (małopłytkowość, zwłaszcza przy $PLT < 50\ 000/mm^3$, zaburzenia w układzie krzepnięcia). Należy więc zawsze mieć na uwadze konieczność przetaczania masy erytrocytarnej i leczenie preparatami żelaza. Zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego jest ciężkim powikłaniem zespołu HELLP, który wymaga przetaczania pacjentce prepara-

tów układu krzepnięcia. W profilaktyce zaburzeń układu krzepnięcia część autorów sugeruje zastosowanie anty-trombiny III. Jej zastosowanie zmniejsza nadkrzepliwość, zwiększa produkcję prostacyliny, poprawia stan płodu – poprawa profilu biofizycznego oraz wpływa korzystnie na wzrastanie płodu. W przeciwieństwie do heparyny jej zastosowanie nie zwiększa ryzyka krwawienia [41]. Brak jak dotąd jednoznacznych rekomendacji jej zastosowania z uwagi na brak badań z randomizacją.

Przebieg zespołu HELLP może być piorunujący, z konsekwencjami, które są zazwyczaj trudne do wcześniejszej predykcji, stąd większość pacjentek z tym rozpoznaniem będzie kwalifikowana do zakończenia ciąży wkrótce po postawieniu diagnozy. Dotyczy to będzie zwłaszcza ciężarnych po zakończeniu 34. tygodnia ciąży albo w ciężkim stanie ogólnym lub z objawami zagrożenia płodu. Postępowanie wyczekujące może być rozważone tylko w wybranych, pojedynczych przypadkach u pacjentek przed skończonym 34. tygodniem ciąży, zazwyczaj z niepełnoobjawowym zespołem HELLP. W grupie tej zawsze należy poddać ocenie konieczność zastosowania glikokortykosteroidów.

Nie przeprowadzono badań z randomizacją, porównujących matczyne i płodowe następstwa po porodzie drogami natury i po cięciu cesarskim. Wybór sposobu rozwiązania wynika najczęściej z doświadczeń poszczególnych ośrodków. Najczęstszym sposobem rozwiązania w grupie pacjentek z zespołem HELLP będzie cięcie cesarskie. Próbę porodu drogami natury można rozważać jedynie w przypadku ciężarnych po zakończeniu 34. tygodnia ciąży, w dobrym stanie ogólnym, z potwierdzonym dobrostanem płodu i przygotowaną do porodu szyjką macicy [32]. Cięcie cesarskie w tej grupie pacjentek jest zabiegiem wysokiego ryzyka. Należy pamiętać o ścisłych zasadach postępowania. W czasie zabiegu nie należy zamykać otrzewnej i dokonywać palpacyjnego badania wątroby. Zawsze należy zostawiać dren w jamie brzusznej i w tkance podskórnej oraz stosować antybiotykoterapię. Wydaje się, że bezpieczniejszym sposobem znieczulenia pacjentek do zabiegu jest znieczulenie ogólne, nawet przy $PLT > 100\ 000/mm^3$ [6, 42].

Zakończenie ciąży u chorych z zespołem HELLP lub narażonych na jego wystąpienie nie jest równoznaczne z wyleczeniem. Przemawia za tym fakt, że wyniki badań laboratoryjnych – PLT , parametry funkcji wątroby typowo ulegają pogorszeniu w ciągu 24–48 godz. od rozwiązania, a dodatkowo u 1/3 wszystkich pacjentek z tym zespołem choroba rozwija się dopiero we wczesnym połogu (najczęściej w ciągu 48 godz. po porodzie, maksymalnie do 7 dni).

U pacjentek z połogowym zespołem HELLP ryzyko wystąpienia niewydolności nerek i obrzęku płuc jest znacząco wyższe w porównaniu z pacjentkami, u których objawy wystąpiły przed porodem. Stąd w tej grupie pacjentek obowiązuje intensywne monitorowanie i leczenie do czasu, gdy:

- PLT wykazuje stałą tendencję wzrostową,
- aktywność LDH stale się obniża,

- diureza jest > 100 ml/godz. przez 2 kolejne godziny bez podawania płynów czy leków moczopędnych,
- uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego (RR < 150/100 mm Hg),
- stan kliniczny pacjentki ulegnie istotnej poprawie,
- ustąpią powikłania narządowe [33].

W leczeniu farmakologicznym należy uwzględnić leki hipotensyjne, MgSO₄ oraz glikokortykosteroidy. Te ostatnie powinny być stosowane u wszystkich chorych leczonych przed rozwiązaniem. Wiele danych przemawia za korzystnym wpływem sterydoterapii na powrót do zdrowia u położnic. Ich podawanie powinno zostać rozpoczęte 12 godz. po zakończeniu ciąży; stosowaną dawkę 10 mg *i.v.* co 12 godz. należy utrzymać do wzrostu liczby PLT >100 000/mm³, spadku aktywności LDH i osiągnięciu diurezy >100 ml/godz. Wówczas podawane są kończące sterydoterapię dwie dodatkowe dawki deksametazonu po 5 mg zastosowane w odstępie 12 godz. [7, 43]. U pacjentek, u których stężenie bilirubiny i kreatyniny narasta przez ponad 72 godz. po porodzie, można rozważyć zastosowanie plazmaferezy oraz osocza świeżo mrożonego [44]. W przypadku utrzymującej się hemolizy, trombocytopenii i hipoproteinemii postępowaniem z wyboru jest podanie masy erytrocytarnej, koncentratu płytek i albumin [32, 33].

Powikłania zespołu HELLP

Rozpoznanie zespołu HELLP wiąże się z bardzo dużym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań zarówno dla matki, jak i dla płodu. Sugeruje się, że objawy kliniczne, takie jak bóle głowy, zaburzenia widzenia, bóle w nadbrzuszu, nudności i wymioty są lepszym wskaźnikiem wystąpienia poważnych powikłań niż badania laboratoryjne. Najczęstsze powikłania u matki to DIC, rzucawka, przedwczesne oddzielenie łożyska, ostra niewydolność nerek, obrzęk płuc, obrzęk mózgu, podtorebkowy krwiak i pęknięcie wątroby, krwawienia śródmózgowe, zgon.

Do najczęściej występujących komplikacji płodowych należy zaliczyć zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, przedwczesny poród, niewydolność oddechową, trombocytopenię, krwawienia śródmózgowe oraz zgon wewnątrzmaciczny [7].

Umieralność matek w badaniach retrospektywnych na dużych grupach pacjentek została oszacowana na ok. 1,1%, chociaż opublikowano prace, w których odsetek zgonów sięgał 25% [45]. Największym problemem pozostaje odpowiednio wczesne postawienie właściwej diagnozy – opóźnienie w rozpoznaniu HELLP odpowiada nawet za 50% zgonów matek [30]! Wśród najczęstszych przyczyn zgonów kobiet w przebiegu zespołu HELLP wymienia się: krwotok śródczaszkowy, ostrą niewydolność krążeniowo-oddechową, DIC, zespół ostrej niewydolności oddechowej, niewydolność nerek, posocznice, krwawienie z wątroby i encefalopatię [45].

Umieralność okołoporodowa noworodków jest szacowana na 7,4–34%. Oczywiście jest ona tym wyższa, im wcześniej następuje rozwiązanie ciąży: oceniono ją na 34% przed 32. tygodniem ciąży i 8% po 32. tygodniu ciąży. Główne przyczyny zgonów noworodków to wcześniactwo i przedwczesne oddzielenie łożyska. Część autorów uważa, że zachorowalność i umieralność noworodków urodzonych przez matki z zespołem HELLP jest podobna jak noworodków matek bez tego powikłania. Znaczenie ma tylko wiek ciążowy w momencie porodu i masa urodzeniowa [46].

Należy pamiętać, że kobiety, u których zespół HELLP wystąpił przed 28. tygodniem ciąży, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia w następnych ciążach poważnych powikłań położniczych:

- przedwczesnego porodu,
- nadciśnienia w ciąży,
- zwiększonej umieralności noworodków.

W tej grupie pacjentek należy wykonać badania w kierunku trombofilii – niedoborów białka S, oporności na białko C, hiperhomocysteinemii czy obecności tocznia układowego [47].

W podsumowaniu należy podkreślić, że prawidłowe i odpowiednio wczesne rozpoznanie zespołu HELLP pozostaje nadal ogromnym wyzwaniem dla położnika. Niespecyficzne, często mylące objawy, a także możliwość rozwoju choroby u pacjentek bez stanu przedrzucawkowego utrudniają postawienie właściwej diagnozy i rozpoczęcie intensywnego leczenia, które w zasadniczy sposób wpływają na efektywność terapii.

Piśmiennictwo

1. Chappell S, Morgan L. Searching for genetic clues to the cause of preeclampsia. *Clin Sci* 2006; 110: 443-58.
2. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, et al. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1389-93.
3. Kawabata I, Nakai A, Takeshita T. Prediction of HELLP syndrome with assessment of maternal dual hepatic blood supply by using Doppler ultrasound. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 303-9.
4. Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, et al. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP. *Br J Haematol* 2008; 143: 336-48.
5. Hulstein JJ, van Rinnard Heimel PJ, Franx A, et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2569-75.
6. Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B, Szymula D i wsp. Zespół HELLP – rozpoznanie i postępowanie. *Klin Perinatol Ginekol* 2005; 41: 27-31.
7. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 914-34.
8. Molvarec A, Prohászka Z, Nagy B, et al. Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha(2)-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *J Reprod Immunol* 2007; 73: 172-9.
9. Benyo DF, Smarason A, Redman CW, et al. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2505-12.

10. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125: 680-7.
11. Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004; 24: 565-70.
12. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinoza E, et al. Pregnancy and puerperium are high susceptibility periods for the development of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 85-8.
13. Tsirigotis P, Mantzios G, Pappa V, et al. Antiphospholipid syndrome: a predisposing factor for early onset HELLP syndrome. *Rheumatol Int* 2007; 28: 171-4.
14. Asherson RA, Galarza-Maldonado C, Sanin-Blair J. The HELLP syndrome, antiphospholipid antibodies, and syndromes. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1-4.
15. O'Brien J, Buckley O, Munk P, et al. An unusual case of elevated liver enzymes. *Eur Radiol* 2007; 17: 289-91.
16. Galle PR, Krammer PH. CD95-induced apoptosis in human liver disease. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 141-51.
17. Galle PR, Hofmann WJ, Walczak H, et al. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand in liver damage. *J Exp Med* 1995; 182: 1223-30.
18. Peter ME, Krammer PH. Mechanisms of CD95 (APO-1/Fas) – mediated apoptosis. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 545-51.
19. Condo I, Testi R. Intracellular mediators of programmed cell death initiated at the cell surface receptor Fas. *Transpl Int* 2000; 13 (suppl 1): S3-6.
20. Strand S, Hofmann WJ, Hug H, et al. Lymphocyte apoptosis induced by CD95 (APO-1/Fas) ligand expressing tumor cells – a mechanism of immune evasion? *Nat Med* 1996; 2: 1361-6.
21. Strand S, Strand D, Seufert D, et al. Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 849-58.
22. Ogasawara J, Watanabe-Fukunaga R, Adachi M, et al. Lethal effects of the anti-Fas antibody in mice. *Nature* 1993; 364: 806-9.
23. Hunt JS, Vassmer D, Ferguson TA, et al. Fas ligand is positioned in mouse uterus and placenta to prevent trafficking of activated leukocytes between the mother and the conceptus. *J Immunol* 1997; 158: 4122-8.
24. Knight M, Redman CW, Linton EA, et al. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 632-40.
25. Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, et al. Soluble HLA-DR levels in the maternal circulation of normal and pathologic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 473-9.
26. Tranquilli AL, Landi B, Corradetti A, et al. Inflammatory cytokines patterns in the placenta of pregnancies complicated by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet) syndrome. *Cytokine* 2007; 40: 82-8.
27. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 838-45.
28. Buimer M, Keijser R, Jebbink JM, et al. Seven placental transcripts characterize HELLP-syndrome. *Placenta* 2008; 29: 444-53.
29. Vinnars MT, Wijnaendts LC, Westgren M, et al. Severe preeclampsia with and without HELLP differ with regard to placental pathology. *Hypertension* 2008; 51: 1295-9.
30. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, et al. 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: 1373-84.
31. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-91.
32. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 8.
33. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 532-50.
34. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, et al. Diagnosis, evaluation, management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: S1-32.
35. Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 883-9.
36. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke* 2009; 40: 1169-75.
37. Matchaba P, Moodley J. WITHDRAWN: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD002076.
38. Fonseca JE, Méndez F, Cataño C, et al. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1591-8.
39. Vidaeff AC, Yeomans ER. Corticosteroids for the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): what evidence? *Minerva Ginecol* 2007; 59: 183-90.
40. Isler CM, Magann EF, Rinehart BK, et al. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80: 291-7.
41. Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, et al. Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. *J Perinat Med* 2002; 30: 483-9.
42. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 598-618.
43. Katz L, de Amorim MM, Figueiroa JN, et al. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 283.e1-8.
44. Eser B, Guven M, Unal A, et al. The role of plasma exchange in HELLP syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 211-7.
45. Vigil-De Gracia P. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 90-4.
46. Hupuczi P, Rigó B, Sziller I, et al. Follow-up analysis of pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21: 519-22.
47. Chames MC, Haddad B, Barton JR, et al. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at < or = 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1504-7.