

# Zespół HELLP – nadal trudny problem współczesnego położnictwa

## HELLP syndrome – still challenging problem of current obstetrics

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 4 (6) 2007

Artykuł poglądowy/Review article

SŁAWOMIR SUCHOCKI<sup>1</sup>, PRZEMYSŁAW PIEC<sup>1</sup>, MICHAŁ OBST<sup>1</sup>, EDYTA MISIAK<sup>2</sup>,  
MAŁGORZATA BAŃCZEROWSKA-GÓRSKA<sup>1</sup>, JAN OLESZCZUK<sup>3</sup>

Osrodek: <sup>1</sup> Specjalistyczny Szpital Ginekologiczno-Położniczy im. E. Biernackiego w Wałbrzychu

Lekarz naczelny: dr hab. Sławomir Suchocki, prof. nadzw.

<sup>2</sup> Oddział Ginekologiczno – Położniczy, Zespół Opieki Zdrowotnej w Oleśnie

Ordynator: dr n. med. Andrzej Hernik

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Akademii Medycznej im. prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Oleszczuk

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Sławomir Suchocki, Przemysław Piec

Specjalistyczny Szpital Ginekologiczno-Położniczy im. E. Biernackiego w Wałbrzychu ul. Paderewskiego 10, 58-301 Wałbrzych, Poland

tel.: 0748877183, fax: 0748877103, e-mail: przemyslawpiec@gmail.com

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2752/3460

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 47

Received: 04.06.2007

Accepted: 12.09.2007

Published: 20.11.2007

### Streszczenie

Autorzy na podstawie obszernego piśmiennictwa przedstawili współczesne poglądy dotyczące zespołu HELLP. Akronim HELLP, opisujący hemolizę, podniesiony poziom enzymów wątrobowych i obniżoną liczbę płytek krwi został wprowadzony w 1982r. Częstość schorzenia u wszystkich ciężarnych wyatępuje między 0,1%, a 0,6%. W grupie kobiet ze stanem przedrzucawkowym częstość wynosi 2-12%, a wśród kobiet z ciężkim stanem przedrzucawkowym – 10-20%. U 15% ciężarnych z tym schorzeniem nie stwierdza się nadciśnienia indukowanego ciążą. Zespół HELLP prawdopodobnie jest ciężką postacią stanu przedrzucawkowego. Uważa się, że wywołany jest przez nieprawidłową budowę i funkcjonowanie łożyska, zaburzenia immunologiczne lub przez stres oksydacyjny. Zaburzenia funkcjonowania hepatocytów spowodowane są ich apoptozą wywołaną interakcją ligand Fas – receptor Fas.

Te patologiczne mechanizmy upodobniają zespół HELLP do zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS). Warunkiem rozpoznania jest łączne stwierdzenie trzech objawów: hemolizy, podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych i małopłytkowości. Hemolizę rozpoznaje się na podstawie obecności charakterystycznych komórek w rozmazie krwi obwodowej, stężenia całkowitej bilirubiny równego 1,2 mg/dL lub wyższego i stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej 600 U/L. Podwyższony poziom enzymów wątrobowych oznacza wzrost aminotransferazy asparaginianowej powyżej 70 U/L, a małopłytkowość występuje, gdy poziom płytek krwi spadnie poniżej 100,000/μl.

Tak zwany częściowy zespół można rozpoznać, gdy stwierdza się tylko jeden lub dwa z powyższych objawów bez jednoznacznej przyczyny stwierdzanych nieprawidłowości. Na podstawie liczby płytek krwi zespół HELLP podzielono na trzy klasy: klasa I z liczbą płytek poniżej 50 000/μl, klasa II – liczba płytek 50 000 – 100 000/μl i klasa III - liczba płytek 100 000 – 150 000/μl. Wśród ciężarnych w klasie I choroby częściej obserwuje się powikłania oraz notuje się wyższą śmiertelność. Wśród noworodków z ciężkimi powikłaniami zespołem HELLP obserwowana jest wysoka śmiertelność okołoporodowa i częstość występowania powikłań. Podstawą leczenia jest wysokodawkowa sterydoterapia – zarówno przed porodem, jak i w połogu. Takie

postępowanie stwarza korzyści zarówno dla matki, jak i noworodka. W kwestii sposobu zakończenia ciąży cięcie cesarskie nie jest zalecane jako postępowanie z wyboru. U ciężarnych z zespołem HELLP sterydoterapia umożliwia wykonanie znieczulenia regionalnego, co zwiększa prawdopodobieństwo porodu drogą pochwową.

**Słowa kluczowe:** zespół HELLP, stan przedrzucawkowy, sterydoterapia wysokodawkowa

#### Summary

The acronym HELLP was coined in 1982 to describe a syndrome consisting of hemolysis, elevated liver enzyme levels and low platelet count. Its incidence rates from 0,1% to 0,6%. The incidence of HELLP syndrome among women with pre-eclampsia is 2-12% and among women with severe pre-eclampsia is 10-20%, however in 15% HELLP occurs without hypertension.

HELLP probably is severe form of preeclampsia and has its origins in aberrant placental development, function, disordered immunologic process and ischemia-producing oxidative stress. Liver disfunction in HELLP syndrome is caused by apoptosis of hepatocytes induced by the Fas-Fas ligand system, a well-studied cell death system. That findings makes pathogenic mechanism of HELLP syndrome similar to SIRS.

HELLP syndrome was defined by the presence of all three of the following criteria: hemolysis - characteristic peripheral blood smear and serum lactate dehydrogenase levels 600 U/L total serum bilirubin - serum aspartate aminotransferase levels 70 U/L, and platelet count <100,000/ $\mu$ l.

Partial HELLP syndrome was defined by the presence of one or two features of HELLP but not the complete syndrome. HELLP syndrome can be classified on the basis of platelet count nadir: class I, less than 50,000 per mm<sup>3</sup> (50 3 10<sup>9</sup> per L); class II, 50,000 to less than 100,000 per mm<sup>3</sup> (50 to 100 3 10<sup>9</sup> per L); and class III, 100,000 to 150,000 per mm<sup>3</sup> (100 to 150 3 10<sup>9</sup> per L). Patients with class I HELLP syndrome are at higher risk for maternal morbidity and mortality than patients with class 2 or 3 HELLP syndrome.

The development of HELLP syndrome places the pregnant patient at significant risk for morbidity and mortality. Perinatal morbidity and mortality are substantially higher in pregnancies with severe preeclampsia complicated by HELLP syndrome.

High-dose steroid therapy is basic treatment of antepartum and postpartum HELLP syndrome, and leads to maternal and fetal benefit. Immediate cesarean delivery is not generally indicated or recommended. Corticosteroids in patients with HELLP syndrome increases chance to provide regional anesthesia during labor and delivery and to maximize the potential for vaginal delivery.

**Key words:** HELLP syndrome, pre-eclampsia, high-dose steroid therapy

Akronim HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) oznaczający schorzenie dotyczące kobiet ciężarnych objawiające się hemolizą, podniesieniem wartości enzymów wątrobowych i obniżoną liczbą płytek krwi został wprowadzony do terminologii medycznej przez Louisa Weinsteina w 1982r [1].

Na początku lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku był on świadkiem śmierci kobiety po porodzie w 29 tygodniu ciąży, u której stwierdzono trombocytopenię, hemolizę bez objawów krwawienia oraz dziesięciokrotne podniesienie poziomu enzymów wątrobowych przy prawidłowych wartościach ciśnienia tętniczego krwi [2]. Próbuąc wyjaśnić przyczynę jej zgonu Weinstein przestudiował piśmiennictwo naukowe, w tym artykuł Pritcharda z 1954r., McKaya z 1972r., Kitzmillera z 1974r i Killama z 1975r [3,4,5,6]. W ramach badań własnych autor zebrał grupę 29 kobiet, u których w czasie ciąży wystąpiły: hemoliza, trombocytopenia i nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych, których etiologii nie można było ustalić.

Na podstawie zgromadzonych doświadczeń powstał artykuł pod tytułem „*Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy*”, w którym po raz pierwszy użył określenia „zespół HELLP”. Autor

The acronym HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) pertaining to a disease affecting pregnant women, manifested by hemolysis, elevation in liver enzyme values, and a lowered platelet count was first introduced into medical terminology by Louis Weinstein in 1982 [1].

During the early 1980's Weinstein witnessed the death of a woman following birth during week 29 of pregnancy. This woman was diagnosed with thrombocytopenia, hemolysis without the symptoms of bleeding as well as a ten-fold increase in liver enzymes while maintaining normal arterial blood pressure [2]. Attempting to explain the cause of the woman's death Weinstein thoroughly studied medical and scientific literature, including the articles by Pritchard from 1954, McKay from 1972, Kitzmiller from 1974, as well as Killam from 1975 [3,4,5,6]. As part of own studies, the author managed to put together a group of 29 women, who, while being pregnant, experienced hemolysis, thrombocytopenia and abnormal liver enzyme values, the etiology of which could not be established.

Based on the collected experiences an article was written: “*Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy*”, where, for the first time

zdefiniował zespół HELLP jako unikalną formę zespołu przedrzucawkowego, którą można rozpoznać, nawet, jeśli nie stwierdza się typowych objawów stanu przedrzucawkowego - nadciśnienia i białkomoczu [1].

### DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Częstość występowania zespołu HELLP waha się między 0,1%, a 0,6% wszystkich ciężarnych [7,8]. U ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym schorzenie to występuje w 2-12% przypadków, a w przypadku ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub rzucawki częstość wzrasta z 10% do 20% [9,10].

Zespół HELLP pojawia się zwykle w trzecim trymestrze ciąży, rzadziej poniżej 27 tygodnia ciąży (11%). W około 30% przypadków schorzenie rozwija się w połogu – najczęściej w ciągu pierwszych 48 godzin, rzadziej do 7 dni od porodu [9]. Czynniki ryzyka wystąpienia zespołu są: wiek matki powyżej 25 roku życia, odbyte porody w wywiadzie, obciążony wywiad położniczy, rasa biała oraz żółta [11,12].

### ETIOPATOGENEZA

Etiologia tego schorzenia nadal nie jest do końca wyjaśniona. Wydaje się, że zespół HELLP jest szczególną postacią stanu przedrzucawkowego, w 15% schorzenie rozwija się u ciężarnych bez nadciśnienia indukowanego ciążą [13].

Istotą schorzenia jest uszkodzenie śródbłonna naczyń krwionośnych, z odkładaniem włókniaka w świetle naczyń i aktywacją płytek krwi. Podczas aktywacji płytek krwi uwalniane są substancje obkurczające naczynia krwionośne: tromboksan A<sub>2</sub> i serotonina, a osłabieniu ulega wydzielanie prostacykliny – substancji poszerzającej naczynia krwionośne [14]. Zaburzenie równowagi tromboksan – prostacyklina prowadzi do obkurczania naczyń, agregacji płytek krwi, a w efekcie do trombocytopenii – jednego z osiowych objawów zespołu HELLP i koagulopatii ze zużycia [11]. Krwinki czerwone przechodząc przez uszkodzone naczynia krwionośne ulegają fragmentacji i rozpadowi – stąd stwierdzana hemoliza bez objawów krwawienia – drugi z głównych objawów zespołu.

W chwili obecnej trudno jednoznacznie zidentyfikować czynnik, który uwalnia kaskadę patologicznych procesów prowadzącą do rozwoju choroby. Pod uwagę bierze się: nieprawidłowy rozwój lub funkcjonowanie łożyska, nieprawidłowe zjawiska immunologiczne oraz stres oksydacyjny [15].

**Nieprawidłowości w funkcjonowaniu łożyska** polegają na niedostatecznej inwazji trofoblastu w naczynia krwionośne mięśnia macicy we wczesnej ciąży i na wzroście oporu naczyń łożyska. Rozważana jest teoria, zgodnie z którą uszkodzenie naczyń krwionośnych łożyska dokonujące się we wczesnym okresie ciąży, co zmniejsza zaopatrzenie tkanek w tlen, prowadzi do rozrostu komórek cytotrofoblastu, a w konsekwencji do wzrostu wydzielania ludzkiej gonadotropi-

the author used the term “HELLP syndrome”. The author defined HELLP syndrome as a form of pre-seizure state, which is identifiable, even if the typical pre-seizure symptoms - hypertension and proteinuria, are not present [1].

### EPIDEMIOLOGICAL DATA

The frequency of the occurrence of HELLP syndrome oscillates between 0.1%, and 0.6% of all pregnant women [7,8]. 2-12 percent of pregnant women with a pre-seizure status develop this disease. If the pre-seizure state is severe this frequency increases from 10% to 20% [9,10].

The HELLP syndrome usually appears during the third trimester of pregnancy, less often if the pregnancy week is below 27 (11%). In about 30% of cases this disease develops during the postpartum period – usually within the first 48 hours, less frequently until the 7th day after delivery [9]. The risk factors include: mother’s age over 25 years, previous childbirth, problematic births, Caucasian or Asian race [11,12].

### ETIOPATHOGENESIS

The etiology of this disease is not entirely known. It appears, that the HELLP syndrome is a particular form of a pre-seizure status, in 15 % of cases the disease develops in pregnant women without pregnancy-induced hypertension [13].

At the core of this disease lies damage to endothelial blood vessels, with fiber deposits in the lumen of the vessel and an activation of blood platelets. During platelet activation substances that constrict blood vessels – thromboxan A<sub>2</sub> and serotonin are released, while the secretion of prostacyclin – a substance that expands blood vessels, is diminished [14]. The disruption of the thromboxane – prostacyclin balance leads to constriction of the vessels, platelet aggregation, and as a result to thrombocytopenia – one of the central symptoms of the HELLP syndrome and consumption coagulopathy [11]. The erythrocytes that pass through the damaged blood vessels undergo fragmentation and desintegration – hence the hemolysis without bleeding, as the second major symptom of the syndrome.

At the present time, it is still difficult to unequivocally identify the factor that triggers the cascade of pathological processes leading to disease progression. The following are taken under consideration: abnormal development or functioning of the placenta, abnormal immunological events, as well as oxidative stress [15].

**Abnormal functioning of the placenta** is based on an insufficient invasion of the trophoblast by the blood vessels of the uterine muscle during early pregnancy as well as upon an increase in resistance of placental blood vasculature. The leading theory is that the damage to blood vessels of the placenta, occurring during early pregnancy (which reduces the supply of oxygen to the tissues), leads to the overgrowth of the cytotrophoblast cells, and as a result to an increased secretion of hu-

ny kosmówkowej (hCG) [16]. W badaniach doświadczalnych odnotowano związek pomiędzy podwyższonym poziomem hCG, a występowaniem zespołu HELLP [17]. W surowicy ciężarnych z rozpoznany zespołem HELLP średni poziom hCG - markera dysfunkcji łożyska i poziom rozpuszczalnej E-selektyny - markera uszkodzenia śródbłonna naczyń - są znacząco wyższe w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi. Ponadto poziom całkowitego hCG w surowicy kobiet z rozpoznana chorobą pozostaje w związku z poziomem E-selektyny w surowicy, co potwierdza związek między hipersekrecją i dysfunkcją łożyska, a uszkodzeniem śródbłonna naczyń krwionośnych [18].

**Także w etiopatogenezie rozważane są czynniki immunologiczne.** Objawy występujące w zespole HELLP porównuje się z ostrą reakcją odrzucenia przeszczepu oraz z zespołem przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft versus host*). Uważa się, że dowodów na autoimmunologiczną naturę tego schorzenia przybywa wraz z pozytywnymi wynikami leczenia przy użyciu kortykosteroidów i plazmaferezy, które stosuje się także w leczeniu zespołu *graft versus host* i ostrego odrzucenia przeszczepu [19]. Badany jest także związek między stanem przedrzucawkowym, rzucawką oraz zespołem HELLP, a obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, szczególnie antykardiolipinowych [20]. W jednym z przeprowadzonych badań stwierdzono, że zespół antyfosfolipidowy może zostać ujawniony w przebiegu schorzenia, a współwystępowanie tych dwóch procesów chorobowych doprowadza do wcześniejszego rozwoju HELLP [21].

**Stres oksydacyjny** jest pojęciem opisującym zaburzenie równowagi między produkcją wolnych rodników tlenowych, a procesem ich biologicznego unieczynniania. Nadmiar wolnych rodników prowadzi do niszczenia kwasów nukleinowych, białek i węglowodanów. Może on także prowadzić do śmierci całych komórek poprzez indukowanie apoptozy - „programowanej śmierci komórki” [22]. Mediatorami apoptozy są receptor Fas (FasR) i ligand Fas (FasL). FasR jest receptorem błonowym typu I, a FasL jest białkiem błonowym typu II - oba należą do nadrodziny TNF (*tumor necrosis factor*). Ekspresja FasR na powierzchni komórki „uwrażliwia” ją na indukcję apoptozy. Połączenie ligandu Fas z receptorem Fas zazwyczaj kieruje cykl komórkowy na szlak apoptozy [15]. Taki mechanizm może być odpowiedzialny za uszkodzenie wątroby występujące w zespole HELLP. Ekspresję receptora Fas obserwowano w cytoplazmie hepatocytów, w obszarach nacieków limfocytarnych; najwyższa ekspresja występuje w rejonach najcięższych zmian zapalnych. Ligand Fas konieczny do zainicjowania apoptozy jest czynnikiem humoralnym produkowanym przez łożysko [15].

W takim ujęciu zespół HELLP traktować należy jako **zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej** (SIRS - *systemic inflammatory reaction syndrome*), wywołany przez łożysko, którego celem są matczyne hepatocyty. Połączenie ligandu Fas produkowanego przez

man chorionic gonadotropin (hCG) [16]. Experimental tests revealed an association between, the increased level of hCG and the occurrence of HELLP [17]. In the blood serum of pregnant women diagnosed with the HELLP syndrome the average levels of hCG - placental dysfunction marker and of soluble E-selectin - the marker of vessel endothelium damage - are significantly greater as compared to healthy pregnant women. Moreover, the level of total hCG in the serum of women with the disease remains associated with the serum level of E-selectin, which confirms the connection between hypersecretion /placental dysfunction and the damage to blood vessel endothelium [18].

**Immunological factors are also considered as part of disease etiopathogenesis.** The symptoms appearing in the HELLP syndrome are compared with an acute reaction of graft rejection as well as with the *graft versus host* reaction. It is believed, that the amount of proof for an autoimmune nature of this disease keeps increasing along with the positive results of its treatment with corticosteroids and plasmapheresis (plasma exchange), which are also applied in the treatment of the *graft versus host* reaction as well as the acute graft rejection [19]. Also studied is the association between the pre-seizure status, seizures and the HELLP syndrome and the presence of antiphospholipid antibodies, particularly the anticardiolipin antibodies [20]. One of the conducted studies showed that the antiphospholipid syndrome may become revealed in the course of the disease, while the coexistence of these two disease processes causes an earlier development of HELLP [21].

**Oxidative stress** is a term used to describe an imbalance between the production of oxygen free radicals and a process of their biological disactivation. The excess of oxygen free radicals leads to a destruction of nucleic acids, proteins and carbohydrates. It may also lead to the death of entire cells through an induction of apoptosis - “programmed cell death” [22]. Apoptosis is mediated by the Fas receptor (FasR) and Fas ligand (FasL). FasR is an I type cell membrane receptor, while the FasL is a type II membrane protein - both are members of the TNF (*tumor necrosis factor*) family. The expression of FasR on cell surface “desensitizes” the cell to the induction of apoptosis. Association of the Fas ligand with Fas receptor usually directs the cell cycle to the apoptosis pathway [15]. Such a mechanism may be responsible for liver damage occurring in the HELLP syndrome. The expression of the Fas receptor was observed in the hepatocytes’ cytoplasm, in lymphocyte infiltration areas; its highest expression occurs in the areas of the most severe inflammatory lesions. The Fas ligand, essential for apoptosis induction, is a humoral (secreted) factor produced by the placenta [15].

In this light, the HELLP syndrome should be treated as a SIRS - **systemic inflammatory reaction syndrome**, induced by the placenta, targeting the mother’s hepatocytes. The association of the Fas ligand, produced by the placenta, with the Fas receptor causes apoptosis

łożysko z receptorem Fas wywołuje apoptozę hepatocytów i uszkodzenie wątroby. W przebiegu zespołu obserwuje się martwicę okołowrotną lub ogniskową z odkładaniem włókniaka w zatokach wątrobowych. Proces ten prowadzi do rozpadu hepatocytów, który manifestuje się podniesieniem stężenia enzymów wątrobowych – jest to trzeci z osiowych objawów zespołu HELLP. Narastająca martwica prowadzi do obrzęku wątroby i rozciągania torebki wątroby, co objawia się bólem w górnym prawym kwadrancie jamy brzusznej. Narastający obrzęk może prowadzić do powstania krwiaków podtorebkowych, a wreszcie do pęknięcia torebki wątroby.

W rozwoju choroby brać może także udział **składowa genetyczna**. W jednej z prac zbadano gen kodujący receptor Fas (gen TNFRSF6), a dokładniej polimorfizm w pozycji 670 genu. Stwierdzono, że ciężarne obciążone zespołem HELLP częściej były heterozygotami, to znaczy w jednym allelu genu TNFRSF6 w pozycji 670 występowała u nich adenina (A), a w drugim allelu – guanina (G). Także pacjentki homozygotyczne, które w pozycji 670 obu alleli genu TNFRSF6 posiadały guaninę (G) były bardziej narażone na wystąpienie tego zespołu. Ciężarne zdrowe, częściej były homozygotami – posiadały adeninę w obu allelach genu TNFRSF6 [23].

## ROZPOZNAWANIE

Objawy podmiotowe przeważnie są niespecyficzne. Większość chorych - 90% podaje złe samopoczucie i uczucie zmęczenia. Objawy naśladują infekcję wirusową.

Ponad połowa ciężarnych z zespołem HELLP zgłasza nudności, którym mogą towarzyszyć wymioty, bóle głowy, obrzęki, bóle brzucha - szczególnie nadbrzusza. U dwóch trzecich stwierdza się podniesione ciśnienie tętnicze krwi, a u 85% białkomocz [14]. Tak mało charakterystyczny przebieg sprawia, że u kobiet z rozwijającym się zespołem początkowo błędnie rozpoznawane są infekcje żołądkowo - wątrobowe. Wydaje się, że u ciężarnej z dolegliwościami żołądkowymi, a szczególnie z bólem w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej najrozsądniejszym postępowaniem jest wykluczenie zespołu HELLP poprzez wykonanie badań diagnostycznych.

Według kryteriów opublikowanych przez Sibai w 1990r do rozpoznania zespołu konieczne jest łączne stwierdzenie:

- objawów hemolizy,
- małopłytkowości,
- nieprawidłowych wartości enzymów wątrobowych.

**Hemolizę** rozpoznaje się na podstawie objawów niedokrwistości mikroangiopatycznej hemolitycznej w rozmazie krwi obwodowej, stężenia całkowitej bilirubiny równego 1,2 mg/dL lub wyższego oraz stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej 600 U/L [24]. Warto zaznaczyć, że z pięciu izoform enzymu, tylko

of the hepatocytes and liver damage. In the course of the disease periportal or focal necrosis is observed, including fiber deposits in liver. This process leads to the decay of hepatocytes, manifested by an increase in liver enzyme levels – this is the third of the central symptoms of the HELLP syndrome. The growing necrosis leads to liver swelling and stretching of the liver capsule, which is manifested by pain in the upper right quadrant of the abdomen. The increasing swelling may cause the development of sub-capsular hematoma, and eventually lead to the bursting of the liver capsule.

The disease progression may also have a **genetic component**. One of the published papers reports a study of the Fas receptor coding gene (gen TNFRSF6), more precisely: a polymorphism at position 670 of the gene. It was concluded, that pregnant women with a genetic predisposition to HELLP were most frequently heterozygotic, which means that one of the alleles of the TNFRSF6 gene (position 670) had adenine (A), while the other allele had guanine (G). Also homozygotic patients, where both alleles of gene TNFRSF6 had guanine (G) at position 670, were more predisposed to the syndrome. Healthy pregnant women were more often of the homozygotic subtype – possessed adenine (A) in both alleles of gene TNFRSF6 [23].

## IDENTIFICATION

Subjective symptoms are usually non-specific. Majority of patients - 90% report poor affect and a feeling of fatigue. The symptoms resemble a viral infection.

Over one half of pregnant women suffering from the HELLP syndrome report nausea, which may be accompanied by vomiting, headaches, edema, abdominal pain – particularly of the epigastrium. Two thirds of the patients have increased arterial blood pressure, and 85% report proteinuria [14]. Such uncharacteristic progression of this syndrome causes an initial misdiagnosis as a gastro-hepatic infection. It appears, that in a pregnant woman with stomach discomfort, particularly pain in the upper right quadrant of the abdominal cavity, the most logical course of action would be to eliminate the HELLP syndrome suspicion by performing specific diagnostic tests.

According to the criteria published by Sibai in 1990 all of the following are essential for identification of the syndrome:

- hemolysis symptoms,
- low platelet count,
- abnormal liver enzyme values.

**Hemolysis** is recognized on the basis of a microangiopathic hemolytic ischemia in a peripheral blood smear, total bilirubin level of 1.2 mg/dL or higher, as well as a level of lactate dehydrogenase (LDH) over 600 U/L [24]. It should be noted, that of the five isoforms of this enzyme only the LDH<sub>1</sub> and LDH<sub>2</sub> are

formy LDH<sub>1</sub> i LDH<sub>2</sub> uwalniane są z uszkodzonych erytrocytów, zaś podniesione stężenie całkowite LDH świadczy raczej o niedokrwieniu wątroby [25].

**W obrazie krwi stwierdza się schistocyty** – małe komórki o nieregularnym kształcie, będące fragmentami erytrocytów **oraz echinocyty**, w piśmiennictwie anglojęzycznym częściej określane jako krwinki koleczyste “*Burr cells*” – morfologicznie zmienione erytrocyty z postrzępionymi brzegami. Zarówno schistocyty, jak i echinocyty typowe są dla niedokrwistości mikroangiopatycznej hemolitycznej. Badania doświadczalne sugerują, że ich konformacja wynika z interakcji między erytrocytami, a pasmami włókniaka [26]. Ponadto w obrazie krwi obserwuje się **polichromazję**. Wartość hematokrytu może przez dłuższy czas pozostawać w normie – jego obniżanie jest często ostatnim z objawów hemolizy.

Objawem występującym wcześniej, niż spadek hematokrytu jest **obniżanie się poziomu haptoglobiny** [11]. Nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych rozpoznaje się, gdy stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) jest równe lub wyższe niż 70 U/L. Małopłytkowość według kryteriów Sibai rozpoznajemy, gdy poziom płytek krwi wynosi poniżej 100 000/ $\mu$ L [24]. W 1990 r Martin wraz ze współpracownikami wprowadzili klasyfikację zespołu HELLP, opierając się na liczbie płytek krwi. Do klasy I zaliczyli oni ciężarne, u których liczba płytek krwi wynosi poniżej 50 tys/ $\mu$ l, do klasy II kobiety z liczbą płytek 50-100 tys/ $\mu$ l, a do klasy III pacjentki z liczbą płytek 100-150 tys/ $\mu$ l [27]. Zaobserwowano, że ciężkość objawów klinicznych oraz laboratoryjnych narasta od klasy III poprzez II i największe natężenie objawów manifestuje się u ciężarnych w klasie I [28]. Wśród ciężarnych należących do klasy I notuje się wyższą śmiertelność, niż w grupie kobiet należących do klasy II i III [9].

**W rozpoznawaniu i leczeniu poważną rolę odgrywa także kontrola glikemii, parametrów układu krzepnięcia i wydolności nerek.** Objawem niepokojącym jest obniżanie poziomu glukozy we krwi. Według Weinsteina hypoglikemia jest głównym czynnikiem prognostycznym zgonu matek. Jego zdaniem hypoglikemia jest efektem zmniejszania się zasobów glikogenu w wątrobie oraz uwalniania do krążenia insuliny ze zniszczonych pęcherzyków trzustkowych w wyniku obrzęku komórek [2].

W wynikach badań koagulologicznych stwierdza się prawidłowe wartości czasu protrombinowego, częściowego czasu trombotoplastyny (PTT) i poziomu fibrynogenu. Zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) można rozpoznać, jeśli poziom fibrynogenu spada poniżej 300 mg/dl, czas protrombinowy ulega wydłużeniu powyżej 14 sek., częściowy czas trombotoplastyny wynosi >40 sek., a poziom D-dimerów jest wyższy, niż 800 ng/ml [9].

U pacjentek z zespołem HELLP należy także kontrolować diurezę oraz poziom kreatyniny w osoczu,

secreted from the damaged erythrocytes, whereas the elevated level of LDH is more indicative of liver ischemia [25].

**Schistocytes are observed in the blood** – small cells of irregular shape, actually fragments of erythrocytes, **as well as echinocytes**, referred to as “*Burr cells*” – morphologically altered red blood cells with many blunt spicules. Both, the schistocytes as well as the echinocytes are typical of microangiopathic hemolytic ischemia. Experimental tests suggest, that their conformation results from an interaction between erythrocytes and fiber strips [26]. Moreover, polychromasia is also observed in the blood smear. The value of the hematocrit may remain within norm for a long time – its decline is often one of the last symptoms of hemolysis.

**A reduction of the haptoglobin level** is an earlier symptom, preceding the decrease of hematocrit. [11]. An abnormal level of liver enzymes is identified when the concentration of asparagine aminotransferase (AspAT) is equal or higher than 70 U/L. According to Sibai criteria low platelet count is diagnosed when the level of blood platelets is below 100 000/ $\mu$ L [24]. In 1990 Martin et al. introduced a classification of the HELLP syndrome, based on blood platelet count. Class I included pregnant women, whose blood platelet count was less than 50 thous/ $\mu$ l, class II included women with platelet count of 50-100 thous/ $\mu$ l, while class III patients had 100-150 thous/ $\mu$ l of platelets [27]. It was observed, that the severity of the clinical as well as laboratory symptoms escalated from class III, through class II with the greatest symptom severity manifested in class I pregnant women [28]. The mortality is greater among class I pregnant women as compared with women belonging to class II and III [9].

**Control of glycemia, coagulation parameters as well as kidney function play an important role in the recognition and treatment.** A decline of glucose in blood serum is a disturbing symptom. According to Weinstein hypoglycemia is the main prognostic factor in the death of mothers. In his opinion hypoglycemia is the result of a reduction in glycogen stores in the liver as well as secretion of insulin into the circulatory system from the damaged pancreatic vesicles, due to cellular swelling [2].

The results of coagulation studies show normal values for the prothrombin time, partial thromboplastin time (PTT) and the level of fibrinogen. The disseminated intravascular coagulation (DIC) may be diagnosed. If the level of fibrinogen falls below 300 mg/dl, and the prothrombin time extends beyond 14 sec., the partial prothrombin time is >40 sec., while the level of D-dimers is higher than 800 ng/ml [9].

Patients with the HELLP syndrome should also have their diuresis and plasma creatinine level monitored, considering the fact that acute kidney failure may develop.

mając na uwadze możliwość rozwinięcia się ostrej niewydolności nerek.

### Częściowy zespół HELLP (partial HELLP)

W 1996r. Francois Audibert wraz ze współpracownikami wprowadził pojęcie częściowego zespołu HELLP (partial HELLP), który rozpoznać można, gdy u ciężarnej nie stwierdza się klasycznej triady: hemoliza, zwiększone stężenia enzymów wątrobowych, trombocytopenia, a tylko jeden lub dwa z powyższych objawów. Warunkiem jest brak jednoznacznej przyczyny stwierdzanych nieprawidłowości. Według Audiberta DIC rzadziej występuje u ciężarnych z częściowym zespołem HELLP, niż u kobiet z pełnoobjawową postacią choroby [29].

### DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Różnicowanie jest utrudnione przez to, że objawy kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych są mało charakterystyczne. Jeżeli dodatkowo zespół HELLP przebiega bez nadciśnienia i białkomoczu, to często występują błędy w postawieniu wstępnego rozpoznania. Z reguły rozpoznawane są zaburzenia żołądkowo – wątrobowe, infekcje górnych dróg oddechowych, ewentualnie małopłytkowość pochodzenia immunologicznego. Takie pomyłki, zdarzające się nawet doświadczonym klinicytom, mogą mieć poważne konsekwencje, ponieważ w zespole HELLP niezwykle ważne jest szybkie rozpoczęcie leczenia.

Diagnostyka różnicowa powinna obejmować:

- ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych,
- zakrzepową plamicę małopłytkową (thrombotic thrombocytopenic purpura – TTP),
- zespół hemolityczno – mocznicowy (HUS),
- idiopatyczną plamicę małopłytkową (immune thrombocytopenic purpura - ITP),
- toczень układuwy,
- zespół antyfosfolipidowy,
- zapalenie pęcherzyka żółciowego,
- piorunującą postać wirusowego zapalenia wątroby,
- ostre zapalenie trzustki,
- rozsianą infekcję Herpes simplex,
- wstrząs krwotoczny i septyczny [25].

### ROKOWANIE

Ciężarne z zespołem HELLP narażone są na to, że rozwiną się u nich stany potencjalnie zagrażające życiu:

- DIC – w 15% przypadków,
- przedwczesne oddzielenie łożyska prawidłowo usadowionego – 9%,
- obrzęk płuc - 8%,
- ostra niewydolność nerek – 3%,
- krwiak podtorebkowy lub pęknięcie torebki wątroby – 1%,
- posocznica - poniżej 1%,
- zespół zaburzeń oddychania typu dorosłych (ARDS) - poniżej 1%,
- udar mózgu – poniżej 1%[29,28].

### Partial HELLP Syndrome

In the year 1996 Francois Audibert et al. introduced the term partial HELLP syndrome, which may be diagnosed in a pregnant woman does not have the classic trio of symptoms: hemolysis, elevated liver enzymes, thrombocytopenia, but only one or two of the above symptoms. The only condition is that there should be a lack of an unequivocal cause of the observed abnormalities. According to Audibert DIC occurs less often in pregnant women with a partial HELLP syndrome, compared to women with a full-blown disease [29].

### DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

Differentiation is made more difficult by the fact that both, the clinical symptoms as well as laboratory test results are not characteristic. If, additionally, the HELLP syndrome proceeds without hypertension and proteinuria, very often mistaken initial diagnoses are made. The most frequent diagnoses include: gastric-liver dysfunction, upper respiratory tract infections, low platelet count of immunological origin. Such mistakes, made even by very experienced clinicians, can have serious consequences, because fast action is very important in HELLP syndrome treatment.

Differential diagnostics should include:

- Acute Fatty Liver of Pregnancy,
- thrombotic thrombocytopenic purpura – TTP,
- haemolytic-uraemic syndrome, HUS,
- immune thrombocytopenic purpura - ITP,
- Systemic Lupus Erythematosus,
- antiphospholipid syndrome,
- acute cholecystitis,
- acute hepatitis,
- acute pancreatitis,
- systemic Herpes simplex viral infection
- septic and hemorrhagic shock [25].

### PROGNOSIS

Pregnant women with the HELLP syndrome are exposed to the development of life-threatening conditions:

- DIC – in 15% of cases,
- premature detachment of normally placed placenta – 9%,
- lung edema- 8%,
- acute kidney failure – 3%,
- sub-capsular hematoma or bursting of the capsule – 1%,
- sepsis – less than 1%,
- adult respiratory distress syndrome (ARDS) - less than 1%,
- brain stroke – less than 1%[29,28].

In pregnancies complicated by the HELLP syndrome mortality is about 1% [9]. The main causes of death include: intracranial bleeding (45%), respiratory and circulatory failure (40%), DIC (39%), ARDS (28%) acute kidney dysfunction (28%), sepsis (23%) and liver bleeding (20%) [30].

W ciążach powikłanych zespołem HELLP śmiertelność wynosi 1% [9]. Głównymi przyczynami zgonu są: krwawienie wewnątrzczaszkowe (45%), zatrzymanie krążenia i oddychania (40%), DIC (39%), ARDS (28%) ostra niewydolność nerek (28%), posocznica (23%) i krwawienie wątrobowe (20%) [30].

Dane piśmiennictwa podają również niekorzystne wyniki neonatologiczne. W zależności od wieku ciążowego śmiertelność okołoporodowa waha się między 5%, a 22% [31]. Zgony płodów i noworodków spowodowane są przedwczesnym oddzieleniem łożyska prawidłowo usadowionego, a także konsekwencjami wcześniactwa i ciężkiej hypotrofii. Około 70% ciąż z zespołem HELLP ukończonych jest przed terminem porodu, w tym 15% przed 28 tygodniem ciąży, co powoduje, że u noworodków często obserwuje się zespół zaburzeń oddychania (RDS), dysplazję oskrzelowo – płucną, krwawienia mózgowie i martwicze zapalenie jelita grubego [9,32,33].

## LECZENIE

### Sterydoterapia

Leczenie zespołu HELLP opiera się na sterydoterapii, stosowaniu leków hypotensyjnych i leczeniu preparatami krwi. Osobnym zagadnieniem jest moment i sposób rozwiązania ciąży.

Przesłanki teoretyczne do zastosowania sterydów wynikają z traktowania tego schorzenia jako zespołu SIRS [34]. Kortykosteroidy mają minimalizować dysfunkcję śródbłonna poprzez zmniejszanie produkcji cytokin i hamowanie agregacji płytek krwi. Mechanizm działania sterydów może także wynikać z zaburzenia interakcji ligand Fas – receptor Fas, która prowadzi do apoptozy hepatocytów [35,36]. Pierwsze doniesienia o potencjalnej wartości terapeutycznej kortykosterydów pochodzą z wczesnych lat 90. U ciężarnych z zespołem HELLP, które otrzymały deksametazon obserwowano znaczącą poprawę stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych w porównaniu z ciężarnymi, które nie były leczone sterydem [37,38].

**Korzyści wynikające ze sterydoterapii** polegają na zmniejszeniu częstości powikłań i zmniejszeniu śmiertelności kobiet. Częstość występowania krwiaka podtorebkowego wątroby i pęknięcia wątroby jest mniejsza, rzadziej obserwuje się progresję choroby do klasy I, zmniejsza się zapotrzebowanie na leki przeciwnadciśnieniowe i preparaty krwi, powrót matek do zdrowia jest szybszy [39,40]. Szczególnie korzystna jest poprawa liczby płytek krwi. U 75% pacjentek leczonych wysokimi dawkami sterydów można osiągnąć liczbę płytek na poziomie 75 tys., co umożliwia wykonanie w czasie porodu znieczulenia zewnątrzoponowego (ZZO).

Znieczulenie zewnątrzoponowe ułatwia rozwieranie się szyjki macicy i indukcję porodu, więc poród drogą pochwową częściej staje się możliwy. U kobiet, które nie były leczone sterydami odsetek cięć cesarskich jest wysoki, a poród drogą pochwową zdarza się rzadko

Literature data also site unfavorable neonatological results. Depending on the pregnancy age, the peri-delivery mortality oscillates between 5%, and 22% [31]. The death of fetuses and newborn babies is caused by premature detachment of normally placed placenta, They are also a consequence of prematurity of the birth as well as severe hypotrophy. About 70% of the therapies with HELLP end prior to pregnancy due date, including 15% prior to week 28, which leads to the frequent observation of infant respiratory distress syndrome, bronchopleural dysplasia, brain hemorrhages and necrotic colitis [9,32,33].

## TREATMENT

### Steroid Therapy

Treatment of the HELLP syndrome is based on steroid therapy, the use of hypotensive drugs and treatment with blood preparations. The timing as well as the method of pregnancy termination is a separate issue.

Theoretical indications for the use of steroids are a consequence of the treatment of this disease as a SIRS syndrome [34]. Corticosteroids serve to minimize endothelial dysfunction by reducing the production of cytokines and inhibition of blood platelet aggregation. The mechanism of steroid action can also be the result of interference in the Fas ligand – Fas receptor interaction, which leads to hepatocyte apoptosis [35,36]. The first literature reports with data on the potential therapeutic value of corticosteroids originate in the 1990's. Pregnant women with the HELLP syndrome, who have received dexamethasone demonstrate a significant improvement of their clinical status as well as of laboratory test results, compared with pregnant women not treated with steroids [37,38].

**Benefits of steroid therapy** rely upon a reduction in the frequency of complications and a mortality of pregnant women. The frequency of occurrence of subcapsular liver hematoma as well as liver fracturing is smaller, disease progression to class I is less frequently observed, there is reduction in the need for hypertension medication and blood preparations, the return of the mothers to health is much faster. Particular benefit is observed in the blood platelet count [39,40]. In 75% of patients treated with high doses of steroids a blood platelet count of 75 thous. may be attained, which qualifies the patient for epidural pain relief during labor.

Epidural anaesthesia facilitates cervical dilation and the induction of labor, therefore, vaginal birth is possible more frequently. Women who were not treated with steroids have a higher percentage of cesarean sections and vaginal birth is rare [41]. Pregnant women delivering through a cesarean section also benefit from having their blood platelet count normalized as they may have an epidural, as opposed to a general anaesthesia, which is considered safer.

Mortality rate among pregnant women with the HELLP syndrome is smaller if they receive steroids,



[41]. Także ciężarne rozwiązywane cięciem cesarskim odnoszą korzyść z normalizacji liczby płytek krwi, gdyż mogą być znieczulone zewnątrzoponowo do cięcia cesarskiego, a ZZO uważane jest za bezpieczniejsze, niż znieczulenie ogólne.

Śmiertelność ciężarnych obciążonych zespołem HELLP jest mniejsza, jeśli otrzymują sterydy, zaś potencjalnie śmiertelne powikłania, takie jak krwawienie śródczaszkowe i udar mózgowy występują u kobiet, które nie były leczone tymi lekami [39,42].

W chwili obecnej nierozstrzygnięty ostatecznie jest jeszcze wybór najlepszego kortykosterydu, a także drogi podania i sposobu dawkowania. Deksametazon i betametazon mają porównywalną siłę działania [43].

**Najczęściej spotykanym sposobem dawkowania sterydów** w przedporodowym zespole HELLP jest:

- **dożylnie podanie deksametazonu** w dwóch dawkach po 12 mg co 12 godzin,
- lub **domięśniowe podanie betametazonu** w analogiczny sposób [25].

Inni autorzy rekomendują 2 dawki po 10 mg deksametazonu co 12 godzin [15].

**Niekiedy w leczeniu stosuje się plazmaferezę** z użyciem świeżo mrożonego osocza. Postępowanie takie ma na celu usunięcie z krążenia kompleksów antygen-przeciwciała i fragmentów krwinek czerwonych, które mogą zaburzać prawidłową hemostazę oraz uzupełnienie ewentualnych niedoborów czynników krzepnięcia, białka i płynów. Postępowanie takie bywa szczególnie skuteczne w postępowaniu poporodowym [44].

W terapii bardzo często konieczne okazuje się być **zastosowanie leków hypotensyjnych**, co wynika z faktu, że schorzenie najczęściej współistnieje z nadciśnieniem indukowanym ciążą. **W leczeniu stosowane są dihydralazyna, labetalol i nifedypina** w standardowych dawkach. Ostatnio do tych leków dołączyła **nitrogliceryna**, która w świetle ostatnich badań skutecznie obniża ciśnienie bez negatywnego wpływu na matkę i płód [45].

**Pacjentki dotknięte zespołem HELLP często wymagają przetoczenia preparatów krwi.** Jeżeli konieczne jest pilne rozwiązanie cięciem cesarskim, a poziom płytek krwi wynosi poniżej 40 tysięcy/ $\mu$ l należy stosować koncentrat krwinek płytkowych w ilości 6-10 jednostek [46]. W celu leczenia niedokrwistości i zaburzeń krzepnięcia, stosowany jest koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) i świeżo mrożone osocze.

**Czas i sposób ukończenia ciąży** pozostają przedmiotem kontrowersji. Korzystny wpływ na stan matki i płodu szeroko obecnie stosowanej sterydoterapii sprawił, że cięcie cesarskie w trybie pilnym nie jest zalecane. Aby osiągnąć największe korzyści dla matki i płodu poród powinien odbyć się 24 do 48 godzin od podania kortykosteroidów. Po skończonym 30 tygodniu postępowaniem z wyboru jest indukcja porodu drogą pochwową, optymalnie w znieczuleniu regionalnym. Niepowodzenie indukcji porodu stanowi wskazanie do wykonania cięcia cesarskiego [15]. Próba porodu nie

whereas the potentially fatal complications such as intracranial bleeding or stroke, occur in women who were not treated with such medications [39,42].

At the present time, the choice of best corticosteroid remains unresolved, as is the route and method of its administration. Dexamethasone and betamethazone have a comparative action [43].

**The most frequently encountered method of steroid administration** in pre-labor HELLP syndrome is:

- **intravenous administration of dexamethazone** in two doses of 12 mg every 12 hours,
- or **intramuscular administration of betamethazone** in an analogous fashion [25].

Other authors recommend 2 doses of 10 mg of dexamethazone every 12 hours [15].

**Sometimes plasmaferasa is used in treatment** with the use of fresh frozen plasma. Such action aims to eliminate the antigen-antibody complexes and red blood cell fragments from the circulation, which may disrupt the proper hemostasis, as well to supplement any deficiencies of coagulation factors, proteins and fluids. This treatment is particularly effective during the post-delivery period [44].

During therapy the **use of hypotensive medication** often becomes necessary, which stems from the fact that this disease very often coexists with pregnancy-induced hypertension. **The treatment utilizes dihydralazine, labetalol and nifedypine** at standard doses. Lately, **nitroglycerine** has joined the group of these medicines. In light of the recent studies, this drug effectively lowers blood pressure, without a negative impact upon the mother as well as the fetus [45].

**Patients suffering from HELLP frequently require blood transfusions.** If an immediate cesarean section is necessary and platelet count is more than 40 thousand/ $\mu$ l a concentrate of blood platelets should be used in the amount of 6-10 unit [46]. In the treatment of ischemia and coagulation dysfunction, a red blood cells concentrate and fresh frozen plasma are used.

**Time and method of pregnancy termination** remain an object of controversy. A beneficial effect upon both the mother and the fetus of the broadly used steroid therapy resulted in a fact that cesarean section (unplanned and immediate) is no longer recommended. In order to receive the maximum benefits for the mother and the fetus, the delivery should take place 24 to 48 hours after corticosteroids administration. After the end of pregnancy week 30 the procedure of choice is labor induction for a vaginal birth, optimally with local anaesthesia. Unsuccessful labor induction is an indication for a cesarean section [15]. An attempt at vaginal birth is not recommended in case of a poor score on the Bishop's scale, intrauterine inhibition of fetal development and low amniotic fluid level. In such cases a cesarean section should be performed about 6 hours following the administration of corticosteroids. This will stabilize the condition of the mother, enables local anaesthesia, as well as reduces the necessity of a trans-

jest zalecana w przypadku niskiej punktacji w skali Bishopa, wewnątrzmacicznego zahamowania rozwoju płodu i małowodzia. W takim przypadku cięcie cesarskie należy wykonać około 6 godzin po podaniu kortykosteroidów. Takie postępowanie stabilizuje stan matki, umożliwia znieczulenie regionalne oraz zmniejsza konieczność przetaczania KKCz i koncentratu krwinek płytkowych [15]. Przed ukończeniem 30 tygodnia ciąży, postępowanie zależy od sytuacji położniczej. Jeśli obecna jest czynność skurczowa mięśnia macicy, a błony płodowe są pęknięte lub punktacja w skali Bishopa wynosi ponad 5 punktów, należy podjąć próbę porodu pochwowego. Przy braku spontanicznej czynności porodowej, utrzymanym pęcherzu płodowym i niedojrzalej szyjce macicy postępowaniem z wyboru jest cięcie cesarskie [25].

Należy zaznaczyć, iż sterydoterapia w przedporodowym zespole HELLP jest postępowaniem doraźnym a uzyskiwana poprawa stanu matki jest krótkotrwała. Zasadność przedłużania czasu trwania ciąży do momentu osiągnięcia przez płód zdolności do przeżycia jest poddawana w wątpliwość. Kontynuowanie ciąży powyżej 26 tygodnia i/lub 48 godzin od podania kortykosteroidów skutkuje znacząco wyższą liczbą martwych urodzeń, oraz zwiększa częstość powikłań i umieralność matek [15].

**W leczeniu poporodowego zespołu HELLP również zasadne wydaje się być stosownie glikokortykosteroidów.** Zastosowanie dożylnie deksametazonu w dawce 10-10-5-5mg w 12 godzinnych odstępach przyspiesza normalizację ciśnienia tętniczego, poziomu płytek krwi i LDH. Przy takim postępowaniu rzadsze są przetoczenia preparatów krwiozastępczych, wspomaganie wentylacji (CPAP i respiratoroterapia) oraz inwazyjne metody monitorowania stanu hemodynamicznego pacjentki. Sterydoterapia zmniejsza częstość powikłań infekcyjnych w okresie pooperacyjnym oraz skraca czas hospitalizacji po porodzie [47].

fusion of blood and the platelet concentrate [15]. Prior to completion of pregnancy week 30, the course of action depends upon the obstetric status/ situation. If uterine contractions are present and the fetal membranes have ruptured or if the score on Bishop's scale is more than 5 points an attempt at vaginal birth should be made. If there is no spontaneous labor activity, unruptured membranes and an unprepared cervix the way to proceed is through a cesarean section [25].

It should be noted, that steroid therapy in pre-labor HELLP syndrome is a symptoms treatment and the attained improvement of the mother's condition is temporary. Justification for prolongation of pregnancy up to the time when the fetus reaches survival ability is questionable. Continuation of the pregnancy beyond week 26 and/ or past 48 hours from administration of corticosteroids results in a significantly higher number of still births as well as increases the prevalence of complications and mortality of mothers [15].

**The use of glyocorticosteroids in the treatment of post-delivery HELLP syndrome also seems justified.** The intravenous administration of dexamethazone at doses of 10-10-5-5mg every 12 hours accelerates the normalization of blood pressure, blood platelet count and LDH. If such actions are undertaken the need for blood transfusions is less frequent, as is respiratory support as well as invasive methods of monitoring the hemodynamic status of the patient. Steroids therapy reduces the frequency of infection-related complications during the post-operative period and shortens the hospital stay following delivery [47].

#### Piśmiennictwo / References:

1. 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(2): 159-167.
2. Weinstein L.: It has been a great ride: The history of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1): 860-863.
3. Pritchard JA, Weisman R, Ratnoff OD, Vosburgh GJ.: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954; 250: 89-98.
4. McKay DG.: Hematologic evidence of disseminated intravascular coagulation in eclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 1972; 27: 399-417.
5. Kitzmiller JL, Lang JE, Yelenosky PF, Lucas WE.: Hematologic assays in pre eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 362-367.
6. Killam AP, Dillard SH, Patton RC, Pederson PR.: Pregnancy-induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 823-828.
7. Abraham KA, Connolly G, Farrell J, Walshe JJ.: The HELLP syndrome, a prospective study. *Ren Fail* 2001; 23(5): 705-713.
8. Vigil-De Gracia P.: Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72(1): 17-23.
9. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al.: 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.
10. Barton JR, Sibai BM.: Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18(2): 165-179.

11. **O'Hara Padden M.**: HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *American Family Physician* 1999; 60(3): 829-843.
12. **Williams KP, Wilson S.**: Ethnic variation in the incidence of HELLP syndrome in a hypertensive pregnant population. *J Perinat Med* 1997; 25(6): 498-501.
13. **Sibai BM.**: Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6): 1520-1526
14. **Baxter JK, Weinstein L.**: HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(12): 838-845.
15. **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(4): 914-34.
16. **Kabukçu A, Önderoğlu SI, Laleli Y, Durukan T.**: Women with Elevated Second Trimester Human Chorionic Gonadotropin Level Are at Increased Risk for Preeclampsia. *Türk J Med Sci* 1998; 28: 273-276.
17. **Morssink LP, Heringa MP, Beekhuis JR et al.**: The HELLP syndrome: its association with unexplained elevation of MSAFP and MShCG in the second trimester. *Prenat Diagn* 1997; 17(7): 601-616.
18. **Hsu C-D, Pavlik J, Harirah H.**: Placental and vascular endothelial dysfunction as evidence for the pathogenesis in HELLP syndrom. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(6) Supplement 1: S93.
19. **Gleicher N.**: Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(1): 5.e1-5.e7.
20. **Lee RM, Brown MA, Branch DW et al.**: Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 294-300.
21. **Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N et al.**: The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 273-278.
22. **Buttke TM, Sandstrom PA.**: Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994; 15(1): 7-10.
23. **Sziller I, Hupuczi P, Normand N et al.**: Fas(TNFRSF6) Gene Polymorphism in Pregnant Women With Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets and Their Neonates. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2006; Volume 107: 582-587.
24. **Sibai BM.**: The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311-316.
25. **Sibai BM.**: Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-991.
26. **Bull BS, Kuhn IN.**: The production of schistocytes by fibrin strands (a scanning electron microscope study). *Blood* 1970; 35: 104-111.
27. **Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL et al.**: 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(5 pt 1): 737-741.
28. **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(6 Pt1): 1373-1384.
29. **Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY et al.**: Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(2): 460-464.
30. **Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA et al.**: Maternal mortality associated with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924-928.
31. **Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM et al.**: Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 221-225.
32. **Visser W, Wallenburg HCS.**: Temporising management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 111-117.
33. **Van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM et al.**: Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with preeclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 31-36.
34. **Redman CWG, Sargent IL.**: Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004; 24: 565-70.
35. **van Runnard Heimeel PJ, Franx A, Schobben AFAM et al.**: Corticosteroids, pregnancy and HELLP syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 57-70.
36. **Yang Y, Mercep M, Ware CF et al.**: Fas and activation induced Fas ligand mediate apoptosis of T cell hybridomas: inhibition of Fas ligand expression by retinoic acid and glucocorticoids. *J Exp Med* 1995; 181: 1673-1682.
37. **Magann EF, Bass D, Chauhan SP et al.**: Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1148-1153.
38. **Magann EF, Perry KG Jr, Meydrech EF et al.**: Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1154-1158.
39. **Martin JN Jr, Thigpen BD, Rose CH et al.**: Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2003; 189: 830-834.
40. **van Runnard Heimeel PH, Juisjes AJM, Franx A et al.**: A randomized placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term: maternal and neonatal complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: S41.
41. **Rose CH, Thigpen BD, Bofill JA et al.**: Obstetric implications of antepartum corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1011-1014.
42. **Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC et al.**: Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 104: 246-254.
43. **Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF et al.**: A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1332-1337.
44. **O'Brien JM, Barton JR.**: Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2): 460-477
45. **Cetin A, Yurteu N, Guvenal T et al.**: The effect of glyceryl trinitrate on hypertension in women with severe preeclampsia. HELLP syndrome and eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 37-46.
46. **Roberts WE, Perry KG, Woods JB et al.**: The intrapartum platelet count in patients with HELLP syndrome: is it predictive of later hemorrhagic complications? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 799-804.
47. **Martin JN Jr, Perry KG Jr, Blake PG et al.**: Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5): 1011-1017.