

# HELLP-синдром: сучасний погляд на проблему

Л.А. Жабіцька

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті представлений комплексний аналіз сучасних даних про тяжкий розлад вагітності – HELLP-синдром. Викладені нові дані щодо поширеності, факторів ризику виникнення даної патології та патогенезу, описані клінічні симптоми та критерії діагностики. Проведена систематизація результатів останніх досліджень дозволила сформулювати особливості диференціальної діагностики HELLP-синдрому з так званими імітаторами даної патології. Відповідно до останніх рекомендацій FIGO та основних клінічних гайдлайнів наведені основні принципи ведення вагітних з HELLP-синдромом. Також виділені рекомендації щодо переливання тромбоцитів (з/без інших продуктів крові), які ґрунтуються на кількісному показнику тромбоцитів, способі розродження, наявності активної кровотечі та коагулопатії.

**Ключові слова:** HELLP-синдром, критерії діагностики, лікування.

**HELLP-синдром** (H (hemolysis) – гемоліз, EL (elevated liver function tests) – підвищення ферментів печінки, LP (low platelets) – зниження тромбоцитів), ймовірно, є тяжкою формою преєклампсії, але цей взаємозв'язок залишається суперечливим; HELLP може бути самостійним розладом. Щонайменше 15–20% вагітних з даною патологією не мають одночасної гіпертензії та протеїнурії, що дозволяє деяким авторам визнати, що синдром HELLP є окремим від преєклампсії розладом [1, 4]. Як тяжка преєклампсія, так і HELLP-синдром можуть асоціюватися із серйозними пошкодженнями печінки, включаючи інфаркт, крововилив та розрив. HELLP-синдром розвивається приблизно під час 0,1–0,8% вагітностей, але у 10–20% жінок – з тяжкою преєклампсією / еклампсією.

## Фактори ризику

Преєклампсія або HELLP в анамнезі є фактором ризику для синдрому HELLP при теперішній вагітності. Сестри та нащадки жінок з синдромом HELLP в анамнезі також мають підвищений ризик розвитку даного синдрому [4]. Існують повідомлення, що різноманітні генетичні варіації асоціюються з підвищеним ризиком розвитку синдрому HELLP, але це не має клінічного значення в управлінні HELLP [2].

На відміну від преєклампсії, перші пологи не є фактором ризику для розвитку синдрому HELLP, адже половина або більше жінок, уражених HELLP, є повторнороділлями [4].

## Патогенез

Патогенез HELLP-синдрому залишається невизначеним. Якщо це форма тяжкої преєклампсії, то виникнення HELLP-синдрому, ймовірно, пов'язане з аномальним плацентарним розвитком. Якщо це незалежний від преєклампсії стан, його розвиток пов'язаний з аномальною плацентациєю, схожою з преєклампсією, але з більш сильним запаленням печінки та більшою активацією системи коагуляції, ніж при преєклампсії [2, 4].

У менш ніж 2% пацієнтів з HELLP його розвиток може бути пов'язаний з дефіцитом плодової long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD). Дослідження встановили, що у вагітних з дефіцитом LCHAD плода розвинулось тяжке ураження печінки матері (HELLP або гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності) [4]. Ці ускладнення, ймовірно, не були пов'язані з дефіцитом LCHAD у матері, тому що інші вагітності цих жінок з незадіяними плодами були неускладненими.

## Клінічна презентація

Синдром HELLP має варіабельну клінічну картину (табл. 1). Найбільш поширеними симптомами є біль у животі та тяжкість у мезогастрії, у правому верхньому квадранті або нижче груднини [4, 18]. У багатьох пацієнтів також спостерігається нудота, блювання та нездужання, які можуть бути причиною помилкових діагнозів, зокрема неспецифічного вірусного захворювання або вірусного гепатиту, особливо якщо у сироватці крові виявлено підвищені рівні аспаратат-амінотрансферази (АСТ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) [6]. Менш поширені ознаки та симптоми включають головний біль, порушення зору, жовтяницю та асцит.

Гіпертензія (артеріальний тиск  $\geq 140/90$  мм рт.ст.) та протеїнурія наявні приблизно у 85% випадків, але важливо пам'ятати, що у жінок з тяжким синдромом HELLP вони можуть бути відсутні [4].

У більшості випадків HELLP діагностують у 28–36 тиж вагітності, але симптоми можуть з'явитися протягом 7 днів після пологів.

## Критерії діагностики

Діагноз HELLP встановлюють за наявності всіх наступних лабораторних критеріїв у вагітних з відповідним гестаційним терміном (Tennessee classification) [4]:

Таблиця 1

Частота ознак та симптомів HELLP-синдрому

Ознаки/симптоми	Частота, %
Протеїнурія	86–100
Гіпертензія	82–88
Біль у верхньому правому квадранті/епігастрії	40–90
Нудота, блювання	29–84
Головний біль	33–61
Порушення зору	10–20
Жовтяниця	5

Адаптовано: Baha M Sibai, MD. HELLP syndrome. Sep. 2017.

Клінічні характеристики уражень печінки під час вагітності

Захворювання	Триместр, післяпологовий період	Лабораторні дослідження	
		Рівень амінотрансфераз, МО/л	Інші ознаки
Надмірне блювання вагітних	I, початок II триместра	Середнє значення АЛТ: 45, м.б. нормальне або > 500	Білірубін зазвичай нормальний
HELLP-синдром	Частіше у 28–36 тиж вагітності, однак часто діагностують у II триместрі або у післяпологовий період	АСТ > 70	Тромбоцити < 100 000/мм <sup>3</sup> ЛДГ > 600 МО/л
Внутрішньопечінковий холестаза вагітності	II, III триместр	АЛТ/АСТ зазвичай < 500; іноді > 1000	Рівень жовчних кислот підвищений
Гостра жирова дистрофія печінки при вагітності	III триместр	Найвищі значення, аж до 500	Збільшення кількості лейкоцитів Зниження – тромбоцитів Зниження рівня глюкози Підвищення рівня креатиніну Підвищення рівня сечової кислоти Підвищення рівня аміаку

Примітка. МО – міжнародні одиниці.

Адаптовано: Baha M Sibai, MD. HELLP syndrome. Sep. 2017.

• Мікроангіопатична гемолітична анемія з шистоцитами у мазку крові. Інші ознаки, що свідчать про гемоліз, включають підвищений рівень непрямого білірубину та низьку концентрацію гаптоглобіну у сироватці крові ( $\leq 25$  мг/дл).

• Кількість тромбоцитів  $\leq 100\,000$  клітин/мікролітр.

• Загальний білірубін  $\geq 1,2$  мг/дл (20,52  $\mu\text{molol/L}$ ).

• Рівень АСТ > у 2 рази від норми для місцевої лабораторії (зазвичай > 70 МО/л).

Деякі дослідники контролюють рівень аланін-амінотрансферази (АЛТ) замість або додатково до рівня АСТ. Перевага АСТ полягає у тому, що це єдиний тест, який відображає як гепатоцелюлярний некроз, так і гемоліз еритроцитів.

Ці критерії були прийняті American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy.

Як згадувалося, жінки, у яких прояви захворювання не відповідають всім зазначеним вище лабораторним аномаліям, вважаються такими, що мають частковий синдром HELLP. Однак захворювання в цих випадках може прогресувати до синдрому HELLP зі всіма ознаками.

#### Диференціальна діагностика

Синдром HELLP важливо відрізнити від інших патологічних станів, що ускладнюють вагітність (табл. 2, 3, 4), а саме:

– гострої жирової дистрофії печінки під час вагітності (AFLP),

– гастроентериту,

– гепатиту,

– апендициту,

– хвороби жовчного міхура,

– імунної тромбоцитопенії (ІТР),

– системного червоного вовчачу,

– антифосфоліпідного синдрому,

– гемолітико-уремічного синдрому (HUS),

– тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП),

– безалкогольної жирової хвороби печінки [4].

У серії досліджень з участю 46 жінок, у яких виникли захворювання печінки під час вагітності, у 70% виявили гостру жирову дистрофію печінки, а у 15% було діагностовано HELLP, інші пацієнти мали захворювання печінки, що не були пов'язані з вагітністю.

**Гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності (acute fatty liver of pregnancy – AFLP).** Клінічна картина AFLP зазвичай включає нудоту та блювання, біль у животі, нездужання, полідипсію/поліурію, жовтяницю/темну сечу, енцефалопатію та гіпертензію/пreeклампсію [13]. HELLP може бути складно відрізнити клінічно від AFLP, оскільки вони виникають під час вагітності в одні й ті самі терміни та мають спільні клінічні ознаки. Важливо диференціювати ці два розлади, оскільки у вагітних з AFLP може швидко розвиватися печінкова недостатність та енцефалопатія, що потребує негайного розродження. У даному випадку буде корисним додаткове лабораторне обстеження: для жінок з AFLP характерні триваліший протромбіновий час (PT) та активований частковий час тромбoplastину (aPTT), тяжка гіпоглікемія та підвищена концентрація креатиніну порівняно з HELLP.

Гіпертензію частіше діагностують при HELLP, ніж при AFLP. AFLP асоціюється з більш серйозною дисфункцією печінки. AFLP також зазвичай асоціюється з більш значною дисфункцією нирок порівняно з пreeклампсією/HELLP. Низька температура тіла може спостерігатися при AFLP, але її не фіксують при пreeклампсії / HELLP [13].

**Тромботична мікроангіопатія.** Тромбоцитопенія, анемія та ниркова недостатність, які з'являються на пізніх термінах вагітності, також можуть виникати при тромбоцитарній тромбоцитопенічній пурпурі – гемолітичному уремічному синдромі (HUS–ТТП). ТТП та/або HUS слід виключати у всіх вагітних з тяжкою тромбоцитопенією, тяжкою анемією та підвищеним рівнем ЛДГ при мінімальному підвищенні рівня АСТ (див. табл. 3, 4). Різниця між ТТП, HUS та тяжкою пreeклампсією або HELLP важлива з терапевтичних та прогностичних причин. Однак клінічні та гістологічні особливості настільки схожі, що встановлення правильного діагнозу часто ускладнюється. До того ж ці порушення можуть виникати одночасно. Початок ТТП, як правило, відбувається раніше, ніж початок пreeклампсії або HELLP: приблизно 12% ТТП під час вагітності діагностують у I триместрі, 56% – у II триместрі та 33% – у III триместрі або після пологів. Тоді як пreeклампсія/HELLP не проявляється до 20 тиж вагітності і в більшості випадків діагностується у III триместрі вагітності. Наявність протеїнури та гіпертензії до початку гемолізу, змінені печінкові ферменти та тромбоцитопенія свідчать про пreeклампсію.

Частота різних ознак та симптомів серед імітаторів преєклампсії, HELLP, %

Ознака та симптом	HELLP-синдром	AFLP	TTP	HUS
Гіпертензія	85	50	20–75	80–90
Протеїнурія	90–95	30–50	З гематурією	80–90
Лихоманка	Відсутня	25–32	20–50	НП
Жовтяниця	5–10	40–90	Нечасто	Нечасто
Нудота та блювання	40	50–80	Часто	Часто
Абдомінальний біль	60–80	35–50	Часто	Часто
Центральна нервова система	40–60	30–40	60–70	НП

Адаптовано з: Sibai B.M. *Imitators of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2007;109: 956.*

Частота та тяжкість лабораторних змін серед імітаторів преєклампсії, HELLP, %

Лабораторні зміни	HELLP-синдром	AFLP	TTP	HUS
Тромбоцитопенія менше ніж 100 000/мм <sup>3</sup>	Більше ніж 20 000	Більше ніж 50 000	20 000 або менше	Більше ніж 20 000
Гемоліз	50–100	15–20	100	100
Анемія	Менше ніж 50	Відсутня	100	100
ДВЗ	Менше ніж 20	50–100	Нечасто	Нечасто
Гіпоглікемія	Відсутня	50–100	Відсутня	Відсутня
von Willebrand фактор	Відсутній	Відсутній	80–90	80
ADAMTS13 менше ніж 5%	Відсутній	Відсутній	33–100	Нечасто
Порушення ниркової функції	50	90–100	30	100
ЛДГ (IU/l)	600 та більше	Варіабельний	Більше ніж 1000	Більше ніж 1000
Підвищення рівня аміаку	Нечасто	50	Відсутнє	Відсутнє
Підвищення рівня білірубину	50–60	100	100	НВ
Підвищення рівня трансаміназ	100	100	Зазвичай легке*	Зазвичай легке*

Примітки: AFLP – гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності;  
TTP – тромботична тромбоцитопенічна пурпура;  
HUS – гемолітичний уремичний синдром; НП – відсоток не повідомляється;  
НВ – немає відповіді; часто – повідомляється як найбільш часта ознака;  
\* – рівень менше ніж 100 МО/л.

Адаптовано з: Sibai B.M. *Imitators of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2007;109: 956.*

Лабораторні дослідження найчастіше допомагають розрізнити TTP, HUS та HELLP, оскільки аномалії коагуляції при цих розладах різні [4, 18]:

HELLP асоціюється з тромбоцитопенією, а у тяжких випадках може бути дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВЗ), що супроводжується подовженням PT та aPTT і зменшенням концентрації факторів V та VIII у плазмі. На відміну від цього, TTP і HUS пов'язані з ізольованим споживанням тромбоцитів; отже, хоча спостерігається тромбоцитопенія, пролонгація PT та aPTT, як правило, відсутня.

Відсоток шистоцитів у периферійному мазку часто вищий при TTP (від 2 до 5%), ніж при HELLP (менше 1%).

Тяжкий дефіцит ADAMTS13 (активність <10%) відповідає діагнозу TTP. Проте це тестування може тривати кілька днів, а у пацієнтів з прогнозованим TTP слід починати термінову терапію з обміну плазми. Необхідним є раннє залучення для консультації гематолога для надання допомоги у діагностиці та лікуванні.

Тяжка ниркова недостатність є підставою для встановлення діагнозу гемолітичного уремичного синдрому (HUS), який може бути спричинений Shiga toxin-producing organism,

complement regulatory defect (inherited or acquired) чи деякими лікарськими препаратами.

Високий рівень ЛДГ з незначним підвищенням рівня АСТ є більш характерним для TTP, ніж HELLP.

#### Терапія HELLP-синдрому

Після підтвердження діагнозу початковими кроками у терапії HELLP є стабілізація стану матері, оцінювання стану плода та вирішення питання про розродження.

Підхід до антигіпертензивної терапії такий самий, як і для преєклампсії.

Сульфат магнію вводять внутрішньовенно пацієнтам, щоб запобігти судомам та для нейрозахисту плода / новонародженого у терміні вагітності від 24 до 32 тиж.

Не рекомендується застосовувати кортикостероїди для лікування HELLP (рівень доказовості 1B; FIGO 2016[18], ACOG[3], NICE[14], SOGC[11], SOMANZ[12], WHO[20]). Дексаметазон не прискорює нормалізації лабораторних аналізів або не зменшує ризику ускладнень у матері. Однак рекомендації ACOG дозволяють використовувати цю терапію для збільшення кількості тромбоцитів.

**Рекомендації щодо переливання тромбоцитів (еритроцитів, кріопреципиту та свіжозамороженої плазми, якщо це необхідно) при HELLP**

Кількість тромбоцитів	Спосіб розродження	
	Кесарів розтин	Вагінальні пологи
<20 * 10 <sup>9</sup> /L	V	V
20–49 * 10 <sup>9</sup> /L	V	Розглядати за наявності: • Надмірно активної кровотечі • Відомої дисфункції тромбоцитів • Кількість тромбоцитів швидко зменшується • Коагулопатії
≥50 * 10 <sup>9</sup> /L	Розглядати за наявності: • Надмірно активної кровотечі • Відомої дисфункції тромбоцитів • Кількість тромбоцитів швидко зменшується • Коагулопатії	Розглядати за наявності: • Надмірно активної кровотечі • Відомої дисфункції тромбоцитів • Кількість тромбоцитів швидко зменшується • Коагулопатії
Незалежно від кількості тромбоцитів	X Не слід проводити трансфузії тромбоцитів при підозрі на НІТ або ТТР–HUS	

Примітки: НІТ – індукована гепарином тромбоцитопенія; ТТР–HUS – тромбоцитарна тромбоцитопенічна пурпура–гемолітичний уремійний синдром. Адаптовано з: *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. 2016.*

**Трансфузія компонентів крові**

Переливання тромбоцитів (з / без інших продуктів крові) ґрунтується на підрахунку кількості тромбоцитів, способі розродження, наявності активної кровотечі та коагулопатії, як наведено у табл. 5.

**Терміни розродження**

Синдром HELLP, ускладнений поліорганною дисфункцією, ДВЗ-синдромом, набряком легенів, кровотечею з печінки або інфарктом, нирковою недостатністю, відшаруванням плаценти, незадовільним станом плода чи смертю плода є показанням до ургентного розродження незалежно від терміну гестації [8, 18].

Для вагітності ≥34 тиж рекомендується розродження протягом 24 год, а не очікувальна тактика (рівень доказовості 1С). У цій популяції потенційні ризики, пов'язані з синдромом HELLP, переважають ризики передчасних пологів.

Для вагітності <23 тиж рекомендується розродження, оскільки очікувальна тактика пов'язана з високим ризиком ускладнень у матері без істотного поліпшення перинатально-го прогнозу.

Для вагітності ≥23 та <34 тиж, коли стан матері та плода є обнадійливим (наприклад тимчасові покращання у лабораторних аналізах), рекомендоване розродження після курсу кортикостероїдів, щоб прискорити дозрівання легенів плода, а не як очікувальна тактика або швидко розродження (рівень доказовості 2С). Незважаючи на те що лабораторні зміни при синдромі HELLP будуть оборотними у підгрупі пацієнтів з очікувальною тактикою та тяжкі ускладнення у матері рідко спостерігаються за умови ретельного моніторингу материнської дисфункції загальний перинатальний результат не поліпшується в умовах очікувального лікування.

Для терміну гестації < 30–32 тиж з незрілою шийкою матки пропонуємо розродження шляхом кесарева розтину, щоб уникнути потенційно довгої індукції (рівень доказовості 2С).

**Печінкові ускладнення при HELLP-синдромі**

**Печінкові гематома та розрив.** HELLP може ускладнюватися розривом печінки з розвитком гематоми під капсулою Гліссона [4]. Гематома печінки може ускладнюватися розривом з наступною кровотечею у черевну порожнину. Слід зазначити, що печінкову гематому рідко фіксують у разі відсутності прееклампсії або HELLP [17].

У жінок, у яких розвиваються печінкові гематоми, як правило, спостерігається епігастральний біль, у багатьох – тяжка тромбоцитопенія, біль у плечах, нудота та блювання [4]. Якщо відбувається розрив печінки, швидко збільшується життєвий гемоперитонеум та спостерігаються симптоми шоку. Рівень амінотрансфераз зазвичай помірно підвищений, але іноді можуть спостерігатися значення від 4000 до 5000 МО/л. КТ або МРТ є більш надійним, ніж ультрасонографія, для виявлення цих уражень [4].

**Інфаркт печінки** рідко діагностують при синдромі HELLP, і, як правило, він пов'язаний з основним прокоагулянтним станом, зокрема антифосфоліпідним синдромом [4]. Клінічні ознаки включають помітне підвищення рівня сироваткових амінотрансфераз (як правило, від 1000 до 2000 МО/л або вище) з болем у правому верхньому квадранті та підвищення температури тіла; після інфаркту може виникнути крововилив. Діагноз підтверджується за допомогою МРТ або КТ.

**Результат та прогноз**

Синдром HELLP пов'язаний з різноманітними захворюваннями у матері, що можуть спричинити летальний результат. Ризик ускладнень у матері та плода корелює зі ступенем тяжкості симптомів та відхиленнями лабораторних показників [4].

При синдромі HELLP можуть спостерігатися такі ускладнення у матері [4]:

- Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВЗ) – 21%
- Відшарування плаценти – 16%
- Гостра ниркова недостатність – 8%
- набряк легенів – 6%
- Субкапсулярна гематома печінки – 1%
- Відшарування сітківки – 1%.

При синдромі HELLP можуть спостерігатися такі ускладнення у плода/новонародженого [16]:

- Недоношеність внаслідок передчасних пологів – 70% (з них 15% – до 27 тиж)
- Перинатальна смертність становить від 7 до 20%
- Внутрішньоутробна затримка росту плода (немає даних щодо частоти).

Наявність HELLP-синдрому у матері не впливає на функцію печінки у плода / новонародженого.

**HELLP-синдром: современный взгляд на проблему**  
Л.А. Жабицкая

В статье представлен комплексный анализ современных данных про тяжелое осложнение беременности – HELLP-синдром. Изложены новые данные о распространенности, факторах риска возникновения данной патологии и патогенеза, описаны клинические симптомы и критерии диагностики. Проведенная систематизация результатов последних исследований позволила сформулировать особенности дифференциальной диагностики HELLP-синдрома с так называемыми имитаторами данной патологии. Согласно последним рекомендациям FIGO и основным клиническим гайдлайнам, приведены основные принципы ведения беременных с HELLP-синдромом. Также выделены рекомендации по переливанию тромбоцитов (с/без других продуктов крови), основанные на количественном показателе тромбоцитов, способе родоразрешения, наличии активного кровотечения и коагулопатии.

**Ключевые слова:** HELLP-синдром, критерии диагностики, терапия.

**HELLP-syndrome: a modern look at the problem**  
L.A. Zhabitskaya

The article presents a comprehensive analysis of modern data on severe disorder of pregnancy – HELLP-syndrome. New data on the prevalence, risk factors and pathogenesis of this pathology are presented, clinical symptoms and diagnostic criteria are described. The systematization of the results of recent studies has made it possible to formulate the features of differential diagnosis of HELLP-syndrome with so-called imitators of this pathology. According to the latest recommendations of FIGO and the main clinical guidelines, management of pregnant women with HELLP-syndrome are given. There are also recommendations for platelet transfusion (with/without other blood products) based on the platelet count, delivery method, active bleeding and coagulopathy.

**Key words:** HELLP-syndrome, diagnostic criteria, treatment.

**Сведения об авторе**

**Жабицкая Леся Анатольевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (096) 530-75-94. E-mail: lesiaofmed@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Венцівська І.Б., Жабицька Л.А., Загородня О.С. та ін. (2017). Екстремальні стани в акушерстві та гінекології. К.: РА-ГАРМОНІЯ. 166.
2. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166:117.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013 Nov;122(5):1122–1131.
4. Baha M Sibai, MD.HELLP syndrome. Sep 2017.
5. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in pre-eclampsia. J Clin Invest 2016; 126:2561.
6. Chappell LC, Erye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. Hypertension 2008 Apr;51(4):1002–9.
7. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. Obstet Gynecol 2015 Feb;125(2): 521–525.
8. Errol R Norwitz, MD, PhD, MBAJohn T Repke, MD. Preeclampsia: Management and prognosis. Aug 03, 2017.
9. Estcourt LJ, Ingram C, Doree C, et al. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. Cochrane Database Syst Rev 2016; :CD011980.
10. Gordon A, Raynes-Greenow C, Bond D, et al. Sleep position, fetal growth restriction, and late-pregnancy stillbirth: the Sydney stillbirth study. Obstet Gynecol 2015; 125:347.
11. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL, American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens 2010 Jan-Feb;4(1):42–50.
12. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, et al. The SOMANZ guideline for the management of hypertensive disorders of pregnancy. Sydney: SOMANZ; 2014.
13. Minakami H, Morikawa M, Yamada T, et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40:641.
14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). CG107: Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE: Guidance 2010 Aug; 2010 Aug.
15. National Institutes of Health. Drugs and Lactation Database (LactMed). 2015; Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>. Accessed March 16, 2015.
16. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstin IM. The American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology 2013;122(5):1122–1131.
17. Seal SL, Ghosh D, Kamilya G, et al. Does route of delivery affect maternal and perinatal outcome in women with eclampsia? A randomized controlled pilot study. Am J Obstet Gynecol 2012; 206:484.e1.
18. The Figo Textbook of Pregnancy Hypertension. An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. 2016. 456p.
19. van Dijk M, Thulluru HK, Mulders J, et al. HELLP babies link a novel lincRNA to the trophoblast cell cycle. J Clin Invest 2012; 122:4003.
20. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
21. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med 2016; 374:13.

Статья поступила в редакцию 12.03.2019