

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

REVIEW ARTICLE

Акушерство и гинекология

Obstetrics and Gynecology

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-2-235-247

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РВОТЕ БЕРЕМЕННЫХ

Г.Х. КУРБАНОВА

Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

В представленном обзоре литературы рассматриваются некоторые аспекты наиболее распространённого осложнения раннего гестационного периода – токсикоза. Рвота беременных (РБ) является одним из частых проявлений раннего токсикоза. Это осложнение ухудшает качество жизни беременной женщины, приводит к её истощению, способствует нарушению гомеостаза, адинамии, нарушению функций различных органов и систем. Кроме того, на этом фоне развиваются такие осложнения беременности, как невынашивание, плацентарная недостаточность, недостаточная прибавка массы тела в течение гестации, рождение детей с различной перинатальной патологией и др. Следовательно, РБ, несмотря на многочисленные исследования, проведённые во всём мире, остаётся одной из актуальных проблем акушерства, для решения которой необходимо проведение достаточно доказательных, весомых и научно обоснованных исследований. Были проанализированы исследования, посвящённые различным аспектам РБ по материалам электронных баз PubMed и Google Scholar. Было найдено свыше 500 источников, из них были отобраны и включены в исследование – 50 с учётом ключевых слов.

Ключевые слова: беременность, изменения в организме беременной, осложнения беременности, токсикоз беременности, рвота и тошнота у беременных женщин, перинатальные исходы.

Для цитирования: Курбанова ГХ. Современные представления о рвоте беременных. *Вестник Авиценны*. 2023;25(2):235-47. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-2-235-247>

MODERN CONCEPTS OF VOMITING OF PREGNANCY

G.KH. KURBANOVA

Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

This review discusses some aspects of the most common complication of the early gestational period – toxicosis. Vomiting of pregnant women (VP) is one of the frequent manifestations of early toxicosis. This disorder affects the quality of life of a pregnant woman, causes exhaustion, and contributes to the disruption of homeostasis, weakness, and dysfunction of various organs and systems. In addition, it may lead to miscarriage, placental insufficiency, insufficient weight gain during gestation, various perinatal pathologies in children, and other complications. Therefore, VP despite numerous studies conducted throughout the world, remains one of the urgent problems of obstetrics, the solution of which requires sufficient evidence-based research. Papers on various aspects of VP from the PubMed and Google Scholar electronic databases were analyzed. More than 500 sources were found, of which 50 were selected and included in the review, based on the selected keywords.

Keywords: Pregnancy, changes in the body of a pregnant woman, pregnancy complications, pregnancy toxicosis, vomiting and nausea in pregnant women, perinatal outcomes.

For citation: Kurbanova GK. Sovremennye predstavleniya o rvote beremennykh [Modern concepts of vomiting of pregnancy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(2):235-47. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-2-235-247>

Токсикоз беременных представляет собой патологическое состояние, возникающее, как правило, в первые 3 месяца гестационного периода, а в ряде случаев его признаки могут наблюдаться вплоть до третьего триместра [1].

Тошнота и рвота во время беременности – это наиболее частые симптомы раннего токсикоза, на них жалуются почти 70% беременных. В большинстве случаев тошнота и рвота представляют собой физиологические проявления беременности. В определённых ситуациях может наблюдаться прогрессирование течения токсикоза с развитием чрезмерной РБ (giperemesis gravidarum), являющейся тяжёлой формой раннего токсикоза, вызывающей расстройства со стороны водно-электролитного баланса с возникновением судорожных сокращений мускулатуры, и сопровождающейся кетонурией и обезвоживанием [2, 3].

Toxicosis in pregnant women is a pathological condition that usually occurs in the first 3 months of the gestational period, and in some cases, its signs can be observed up to the third trimester [1].

Nausea and vomiting during pregnancy are the most common symptoms of early toxicosis, almost 70% of pregnant women complain of them. In most cases, nausea and vomiting are physiological manifestations of pregnancy. In certain situations, there may be a progression of the course of toxicosis with the development of intractable VP (hyperemesis gravidarum), which is a severe form of early toxicosis, causing water and electrolyte disbalance with the development of convulsive muscle contractions, and accompanied by the ketonuria and dehydration [2, 3].

По данным Fejzo MS et al (2019), случаи наблюдения раннего токсикоза среди всех беременных достигают 70%, а чрезмерная РБ встречается в 0,3-10,8% случаев [4].

По данным Стрижакова АН и соавт. (2014) при развитии раннего токсикоза в первые 3 месяца гестационного срока нередко возникает необходимость в госпитализации беременных, при этом в редких случаях исход токсикоза для матери может оказаться летальным. Токсикоз I половины беременности (рвота беременных) – распространённое осложнение периода гестации, частота развития которого достигает 22-28% и не имеет тенденции к снижению [5].

Согласно данным Shehmar M et al (2016), у 60% беременных женщин отмечается появление тошноты и головокружения в утренние часы. Авторы предполагают, что ранний токсикоз беременных защищает беременную и плод от воздействия инфекций и токсинов, содержащихся в пище. При этом тяжёлые формы раннего токсикоза и РБ, приводящая к обезвоживанию организма, расстройства питания и процессов метаболизма встречаются у 1,5-2% беременных, которые нуждаются в проведении терапии в условиях стационара. Далее исследователи отмечают, что у 35% беременных данные клинические признаки токсикоза, вне зависимости от возникновения необходимости в госпитализации, заметно ухудшают качество их жизни, отражаются на их работоспособности и обстановке в семье [6].

Чрезмерная РБ может привести к обезвоживанию, дисбалансу электролитов, потере массы и метаболическим нарушениям, опасным для жизни при отсутствии адекватной терапии [7, 8].

Наибольшее количество случаев токсикоза беременных встречается в Индии, Пакистане и Новой Зеландии по сравнению со странами Европы. В ходе изучения 10-летних данных было установлено, что почти в 50-60% случаев у беременных отмечалось появление тошноты и рвоты в раннем гестационном периоде, причём тяжёлая форма раннего токсикоза с развитием дегидратации и метаболических расстройств была установлена в 1,5-2% случаев [1].

Чрезмерная РБ является фактором риска развития анемии, артериальной гипертензии (АГ), коагулопатии и преэклампсии, кроме этого, она может привести к задержке роста плода и преждевременным родам [4]. Крайне важную роль при этом играет и психоэмоциональное состояние, что подтверждено несколькими исследованиями, в ходе которых женщины с чрезмерной РБ сообщали о невыносимых симптомах и в половине случаев рассматривали возможность прерывания беременности, а у каждой четвёртой время от времени возникали суицидальные мысли [9-11]. Кроме того, существует значительный риск рецидива чрезмерной РБ при последующих беременностях, и многие из тех, кто столкнулся с данным диагнозом, не хотят снова беременеть [10, 12].

Этиопатогенез РБ

На сегодняшний день нет единого мнения среди учёных относительно причин развития раннего токсикоза у беременных женщин. В настоящее время предлагается большое количество различных теорий, среди которых выделяют теории эндокринных нарушений, расстройств нервной системы, иммунной системы, сбоя кортико-висцеральных отношений, рефлекторных нарушений, при этом считают, что большое значение в развитии данной патологии имеет наличие сразу нескольких причинных факторов [1, 13].

К причинам развития раннего токсикоза относятся такие факторы, как: генетическая предрасположенность, наличие хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

Cases of early toxicosis among all pregnant women reach 70%, while intractable VP occurs in 0.3-10.8% of cases [4].

Early toxicosis in the first 3 months of gestational age often requires hospitalization of pregnant women, and in rare cases, the outcome of toxicosis for the mother can be fatal. Toxicosis of the first half of pregnancy (vomiting of pregnant women) is a common complication of the gestation period, the incidence of which reaches 22-28% and does not tend to decrease [5].

Sixty percent of pregnant women suffer from nausea and dizziness in the morning. The authors suggest that early toxemia in pregnant women protects them and the fetus from the effects of infections and toxins contained in food. At the same time, severe forms of early toxicosis and VP, leading to dehydration, eating disorders, and metabolic disbalance occur in 1.5-2% of pregnant women who need in-patient treatment. In 35% of pregnant women, clinical signs of toxicosis, regardless of the need for hospitalization, significantly deteriorate their quality of life and affect their performance and the situation in the family [6].

Intractable VP can lead to dehydration, electrolyte imbalance, weight loss, and metabolic disorders that are life-threatening in the absence of adequate therapy [7, 8].

The largest number of cases of toxicosis in pregnant women occurs in India, Pakistan, and New Zealand compared to European countries. During the 10-year study, it was found that in almost 50-60% of cases, nausea and vomiting were noted in the early gestational period, and a severe form of early toxicosis with the development of dehydration and metabolic disorders was diagnosed in 1.5-2% cases [1].

Intractable VP is a risk factor for the development of anemia, arterial hypertension (AH), coagulopathy, and preeclampsia. In addition, it can lead to fetal growth retardation and preterm delivery [4]. The psycho-emotional state also plays an extremely important role, which is confirmed by several studies, during which women with intractable VP complain of unbearable symptoms and consider terminating the pregnancy in half of the cases, and one in four women develop suicidal thoughts from time to time [9-11]. In addition, there is a significant risk of recurrence of intractable VP in subsequent pregnancies, and many of those diagnosed with VP do not want to become pregnant again [10, 12].

Этиопатогенез VP

To date, there is no consensus among scientists regarding the causes of early toxicosis in pregnant women. Currently, a large number of different theories are brought up, among which are theories of endocrine disorders, disturbance of the nervous system, immune system, failure of cortico-visceral relations, and reflex disorders, while it is believed that the presence of several causal factors at once is of great importance in the development of this pathology [1, 13].

The reasons for the development of early toxicosis include different factors, such as genetic predisposition, chronic pathology of the gastrointestinal tract (GIT), and neuropsychiatric and endocrine disorders. In most cases, early toxicosis is manifested nausea and vomiting, leading to a change in clinical and laboratory indicators [1, 14, 15].

One of the most popular is the theory of the impact of the conceptus on the body of a pregnant woman, which is due to the growth of the chorionic villi into the uterine wall, leading to increased activation of autonomic receptors located in the uterine

расстройства психоневрологического статуса, эндокринные нарушения. В большинстве случаев ранний токсикоз проявляется появлением тошноты и рвоты, приводящих к расстройству клинико-лабораторных показателей [1, 14, 15].

По мнению Савельевой ГМ и соавт. (2018), одной из популярных является теория о значимости воздействия плодного яйца на организм беременной женщины, это обусловлено прорастанием хорионических ворсинок в стенку матки, что приводит к усиленной активации расположенных в слизистой оболочке матки вегетативных рецепторов. Затем, передающийся по афферентным путям импульс достигает уровня подкорковых образований головного мозга. В то же время, помимо стимуляции указанных структур, происходит и раздражение рвотного центра, центра слюноотделения, пусковой хеморецепторной зоны, центра регуляции сосудистого тонуса и поля обонятельного анализатора, что может сопровождаться развитием гиперкапнии, повышенным слюноотделением, появлением тошноты и рвоты, нарушением обоняния, периферическим ангиоспазмом, учащением сердцебиения [16].

По мнению Борисовой МА и соавт. (2017), в основе эндокринной теории возникновения рвоты у беременных женщин лежит вероятность воздействия на организм хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и продукции простагландина Е2. Было установлено, что на фоне роста концентрации ХГЧ в организме беременной женщины в первые 3 месяца гестационного срока наблюдается рост концентрации и тиреоидных гормонов, и эстрадиола. Учитывая, что в составе ХГЧ содержится элемент, схожий с гликопротеидом тиреотропного гормона (ТТГ), то в случае нарастания количества содержания в организме ХГЧ происходит и рост количества содержания ТТГ, что приводит к появлению тошноты и рвоты [17].

При нарушении нейроэндокринной системы наблюдаются расстройства водно-электролитного равновесия, а также расстройства белкового, жирового и углеводного метаболизма, что приводит к увеличению запасов гликогена, усилению процессов распада белков и углеводов. Возрастает активность процессов анаэробного гликолиза из-за расстройств со стороны тканевого дыхания, повышается активность процессов анаэробного распада кетогенных аминокислот, вследствие чего остаются недоокисленные продукты липидного обмена – кетонные тела, вызывая, тем самым, развитие кетоацидоза. При данных нарушениях в организме беременной женщины возникает состояние дегидратации с последующими дистрофическими поражениями органов и тканей [16].

Имеет право на существование и механическая теория появления рвоты у беременной женщины. Как известно, на фоне увеличения размеров матки происходит компрессия расположенных над ней органов пищеварительного тракта. В результате этого, желудок начинает занимать вертикальную позицию со смещением вверх, возникает ослабление его тонуса, увеличивается давление в полости желудка, смещение гастроинтестинального угла вперёд, вследствие чего содержимое желудка начинает забрасываться в пищевод. Таким образом, данная теория может являться наиболее характерной для беременных с поздними периодами гестации [18].

В настоящий момент существуют также и различные гипотезы относительно этиологии раннего токсикоза: иммунологическая, кортико-висцеральная и т.д. Появление РБ на ранних сроках гестации совпадает с началом кровообращения и увеличением концентрации полисахаридов в крови, причём случаи наиболее интенсивной рвоты наблюдаются во время повышенной активности в лимфоидной ткани процессов пролиферации, поступления лимфоцитарных клеток плода в периферический кровоток [18].

mucosa; thereafter the impulse transmitted along the afferent pathways reaches the level of the cerebral subcortical formations. Besides, irritation of the vomiting, salivatory and vasomotor centers, chemoreceptor trigger zone, and olfactory analyzer field takes place, which may be accompanied by hypercapnia, increased salivation, nausea and vomiting, impaired smell, peripheral angiospasm, and accelerated heart rate [16].

The endocrine theory of VP is based on the effect of human chorionic gonadotropin (hCG) and prostaglandin E2 on the body of pregnant women. It was found that with increased concentration of hCG in the first 3 months of the gestational period, secretion of both thyroid hormones and estradiol enhances. Given that hCG contains a component similar to thyroid-stimulating hormone (TSH) glycoprotein, its increased concentration in the blood leads to an elevated level TSH, which results in nausea and vomiting [17].

Neuroendocrine system disorder results in water-electrolyte balance impairment, and changes in protein, lipid, and carbohydrate metabolism, which lead to an increased accumulation of glycogen and breakdown of proteins and carbohydrates. Due to impairment of the tissue respiration, anaerobic glycolysis enhances; anaerobic catabolism of ketogenic amino acids increases, as a result of which underoxidized products of lipid metabolism (ketone bodies) are accumulated causing ketoacidosis. These lesions in the body of a pregnant woman cause dehydration and subsequent dystrophic changes in organs and tissues [16].

The mechanical theory of VP is based on the compression of the GIT organs by the enlarged uterus. As a result, the stomach takes a vertical position with an upward shift, its tone weakens, pressure in its lumen increases, and the gastrointestinal angle shifts forward, as a result of which the contents of the stomach are regurgitated into the esophagus. This theory is applicable to the later gestational periods [18].

At the moment, there are various hypotheses regarding the etiology of early toxicosis, such as immunological, cortico-visceral, etc. The appearance of VP in early gestation matches with the onset of fetal circulation and an increase in the concentration of polysaccharides in the blood. Cases of the most intense vomiting are observed during increased proliferation of the lymphoid tissue and penetration of the fetal lymphocytic cells into the peripheral bloodstream [18].

One of the causes of early toxicosis is the effect of the conceptus on the mother's body. In 88% of cases during the first 10 days after ovulation, an increase in the concentration of hCG was observed in the woman's blood, while in 67% of women various clinical manifestations develop during 20 days after ovulation. This fact indicates that clinical manifestations occur even before the 6th week of gestation [19].

An elevated expression of the inflammatory markers as a result of an enhanced primary immune response due to a lesion of decidua during implantation can lead to the development of early toxicosis. Under these conditions the concentration of C-reactive protein, anti-inflammatory cytokines, the coagulation factors, and functional activity of the vascular endothelium increase. The concentration of D-dimer, fibronectin, and leptin also increases, and platelet aggregation enhances with a decreased concentration and a number of placental growth factors. With more significant changes in markers of gestational maladaptation, the clinical picture of toxicosis becomes more pronounced [20].

Согласно результатам исследований Bustos M et al (2017), одной из причин возникновения раннего токсикоза является влияние плодного яйца на организм матери. По их данным, в 88% случаев у женщин в течение первых 10 суток после овуляции наблюдалось увеличение концентрации ХГЧ, при этом у 67% женщин отмечалось наличие различных клинических проявлений на протяжении 20 суток после овуляции. Данный факт свидетельствует о том, что на самом деле клинические проявления возникают ещё до 6-й недели срока гестации [19].

В своём исследовании Липатов ИС и соавт. (2017) полагают, что к развитию раннего токсикоза может привести увеличение количества, так называемых, маркёров воспаления в результате усиления первичной иммунной ответной реакции при структурных нарушениях децидуальной оболочки, возникающих во время имплантации плодного яйца. Происходит увеличение концентрации С-реактивного белка, противовоспалительных цитокинов, усиление активности коагуляционного потенциала крови и функциональной активности сосудистого эндотелия. Возрастает концентрация Д-димера, фибронектина, лептина, происходит повышенная агрегация тромбоцитов на фоне уменьшения их концентрации и уменьшения количества факторов роста плаценты. Авторы считают, что при более выраженных изменениях маркёров гестационной дезадаптации более ярко выраженной будет и клиническая картина токсикоза [20].

Другая теория появления РБ была предложена иранскими учёными из Бирджандского университета медицинских наук и основана на увеличении активности висфатина, который представляет собой цитоплазматический белок, вырабатываемый преимущественно в висцеральной жировой ткани, и подобно инсулину, стимулирует усвоение глюкозы. При этом было установлено, что инсулин-имитирующее влияние может распространяться на плаценту, а также и на мембрану плода. Висфатин, наряду с другими гормонами жировой ткани, имеет большое значение в развитии ожирения, снижении чувствительности клеток к инсулину и в развитии гестационного диабета. Согласно результатам исследования этих учёных, колебания показателей концентрации висфатина в организме не столько зависят от уровня увеличения массы тела, сколько от скорости её прироста в период гестации. Кроме того, было установлено, что уровень концентрации висфатина в организме матери был более низким в последних двух триместрах по сравнению с первым триместром гестационного периода, также наблюдалось наличие косвенной взаимосвязи между уровнем концентрации висфатина в организме матери и РБ [21].

Большую роль в развитии токсикоза играет нарушение нормальной деятельности эндотелиальной системы и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, гибель лимфоцитарных клеток вследствие повышенной активности плацентарной иммунопатологической реакции [20].

Хотя патогенез раннего токсикоза на сегодняшний день остаётся неясным, известно, что он является многофакторным, с генетической предрасположенностью и плацентарно-опосредованным механизмом, который характеризуется продукцией половых гормонов. Показано, что признаки токсикоза наследуются по материнской линии так же, как и признаки неукротимой РБ [19]. В исследовании Niebyl JR (2010) показано, что развитие патологических симптомов токсикоза и неукротимой РБ связано с действием плаценты, а не плода у женщин с полным пузырным заносом [22]. По-видимому, ХГЧ, прогестерон и эстроген участвуют в индукции нарушений моторики ЖКТ, что способствует развитию раннего токсикоза, однако данные литературы об уровнях данных гормонов в сыворотке крови и тяжести симптомов токсикоза достаточно противоречивы. Существующие различные изоформы ХГЧ, а так-

Another theory of VP is based on the observation of increased activity of visfatin, which is a cytoplasmic protein produced mainly in visceral adipose tissue, and, like insulin, stimulating glucose uptake. At the same time, the insulin-imitating effect can involve the placenta and other fetal membranes. Visfatin, along with other hormones of adipose tissue, is of great importance in the development of obesity, reduced the sensitivity of cells to insulin and gestational diabetes. Fluctuations in the concentration of visfatin in the body less depend on total weight gain, but more on its rate during gestation. In addition, the level of visfatin in the mother's body was lower in the last two trimesters compared to the first trimester, while there was an indirect relationship between the level of visfatin and VP [21].

An important role in toxicosis development is played by the disruption of the normal activity of the endothelial system and vascular-platelet hemostasis, and lymphocyte death due to an increased placental immunopathological reaction [20].

Although the pathogenesis of early toxicosis remains unclear, it is recognized as a multifactorial, and placental-mediated mechanism with a genetic predisposition, which is characterized by the production of sex hormones. It has been shown that the signs of toxicosis are maternally inherited in the same way as the signs of intractable VP [19]. In women with hydatiform mole the development of pathological symptoms of toxicosis and intractable VP is associated with the placenta, and not the fetus [22]. Apparently, hCG, progesterone, and estrogen are involved in the induction of GIT motility disorders, which contribute to the development of early toxicosis, however, literature data on the levels of these hormones in the blood serum and the severity of symptoms of toxicosis are rather contradictory. The existing different isoforms of hCG, as well as mutations of its receptor, can probably explain the differences in the severity of symptoms of toxicosis and intractable VP, which requires further research.

Attention should also be paid to the role of *Helicobacter pylori* bacteria, which can aggravate hormone-induced changes in the motor function of the stomach, thereby increasing the risk of a more severe course of toxicosis with the development of VP. Screening for *Helicobacter pylori* is recommended for patients with VP resistant to conventional treatment or with a prolonged course [23].

Clinical characteristics of early toxicosis

To date, certain criteria are used in the diagnosis of early toxicosis (mild, moderate, and severe), among which the main are the frequency of vomiting within 24 hours, heart rate (HR), systolic blood pressure, weight loss within 7 days, fever, yellow discoloration of visible mucous membranes and skin, dehydration of skin, the frequency of urination and stool, and ketone bodies in the urine. The general condition of pregnant women with a mild form of vomiting, as a rule, is satisfactory, with some apathy noted. Vomiting is on average 3-5 times per day, which is accompanied by nausea. At the same time, there is no significant decrease in body weight, which does not exceed 5% of the initial values. In many women, hemodynamic parameters, urination frequency, and blood cell count remain within the normal range. Patients with mild vomiting usually do not require hospitalization. On the contrary, pregnant women with moderate and severe toxicosis require hospitalization in a maternity facility [16, 20, 24].

же мутации его рецептора, вероятно, могут объяснить различия в степени выраженности симптомов токсикоза и неукротимой РВ, что требует проведения дальнейших исследований.

Следует обратить внимание и на роль бактерий *Helicobacter pylori*, которые могут усугублять вызванные гормонами изменения моторной функции желудка, повышая, тем самым, риск более тяжёлого течения токсикоза с развитием РВ. Скрининг на *Helicobacter pylori* рекомендовано проводить у пациенток с РВ, не поддающейся обычному лечению, а также при длительном её течении [23].

Клиническая характеристика раннего токсикоза

На сегодняшний день в диагностике раннего токсикоза (лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой степени) используются определённые критерии, среди которых основными считаются частота случаев появления рвоты на протяжении 24 часов, частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление, уровень снижения веса в течение 7 суток, наличие лихорадки, желтушность видимых слизистых и кожи, степень выраженности сухости кожи, частота мочеиспусканий и стула, появление кетоновых тел в моче. Общее состояние у беременных с лёгкой формой рвоты, как правило, является удовлетворительным, отмечается некоторая апатия. Количество случаев рвоты в течение суток составляет в среднем 3-5 раз, которая сопровождается тошнотой. При этом не наблюдается значимого уменьшения массы тела, её убыль не превышает 5% относительно исходных значений. Также у многих женщин в пределах нормы остаются и показатели гемодинамики, частота мочеиспусканий и морфологический состав крови. Пациентки с лёгкой формой рвоты, как правило, не нуждаются в госпитализации. Напротив, беременные со средней и тяжёлой степенями токсикоза нуждаются в госпитализации в родовспомогательное учреждение [16, 20, 24].

Примерно в 10-15% случаев клиническое течение раннего токсикоза у беременных может прогрессировать и перейти во вторую стадию, которая характеризуется появлением среднетяжёлой формы рвоты. На данной стадии частота случаев возникновения тошноты и рвоты может достигать до 10 раз в течение 24 часов, при этом происходит нарушение обменных процессов с развитием кетоацидоза. На фоне частой рвоты отмечается усиленное слюноотделение, повышенная дегидратация организма, при этом уровень снижения веса составляет 6-10% относительно исходных показателей. Кожные покровы становятся сухими, приобретают желтушную окраску, температура тела повышается до субфебрильных значений, уменьшается суточный диурез [20].

По данным Мравян СР и Петрухина ВА (2016), со стороны показателей крови отмечается незначительная анемия и появление ацидемии. Как правило, при среднетяжёлой рвоте возникает необходимость в госпитализации пациентки, при этом исход является благоприятным. В случае прогрессирования заболевания рвота может перейти в тяжёлую форму, при которой отмечается усугубление степени тяжести интоксикации организма, сопровождающейся возникновением дистрофических изменений. Общее число случаев возникновения рвоты в течение 24 часов превышает 10 раз, уменьшение веса становится значительным – более 10% относительно исходных показателей. Отмечается усугубление общего состояния, резкий упадок сил, мышечная слабость, кожа становится сухой и дряблой. Утончается слой подкожно-жировой клетчатки, появляется запах ацетона во время дыхания, имеет место гипертермия до 38°C. Изменения со стороны крови характеризуются увеличением концентрации остаточного азота, мочевины и билирубина. Кроме того, наблюдаются повышение гематокрита и лейкоцитоз, уменьшение содержания альбуминов, калия и хлоридов [25].

In about 10-15% of cases, early toxicosis can progress to the second stage, with moderate vomiting. At this stage, the incidence of nausea and vomiting can reach up to 10 times within 24 hours; whereas metabolic processes are disrupted and ketoacidosis develops with increased salivation and dehydration of the body, while the weight loss is 6-10% of the baseline. The skin becomes dry and icteric, the body temperature rises to sub febrile level, and daily diuresis decreases [20].

Blood changes include a slight anemia with acidemia. As a rule, moderate vomiting, requires hospitalization, while the outcome is favorable. In the case of progression, vomiting can turn into a severe form, in which intoxication of the body increases accompanied by dystrophic changes. Vomiting within 24 hours exceeds 10 times, weight loss exceeds 10% of the baseline. General condition deteriorates, skin becomes dry and flabby, and muscle weakness is prominent. Subcutaneous fat is lost, the smell of acetone appears in exhaled air, and body temperature increases to 38°C. The level of residual nitrogen, urea, and bilirubin in the blood is elevated. In addition, white cell count and hematocrit increase, while the level of albumins, potassium, and chlorides is reduced [25].

Laboratory investigations show erythrocytosis, leukocytosis, ketosis, protein-, cylinder-, and urobilinuria. The life-threatening signs are the sudden onset of severe weakness, loss of strength, delirium, tachycardia, hypotension, the yellow discoloration of skin and sclera, daily diuresis 300 ml and below, hyperbilirubinemia (more than 100 µmol/l), increased residual nitrogen and urea in the blood. In such cases, termination of pregnancy may be considered [16, 20, 25, 26].

With prolonged VP, there's a risk of serious complications, such as dehydration, which results in an electrolyte imbalance, a decrease in the level of potassium, magnesium, and thiamine in the blood, and metabolic alkalosis. These complications can lead to antenatal fetal death. Among 147 birth histories that ended in stillbirth in 89.6% of cases, pregnancy was complicated by early toxicosis and impaired placental function [27]. With the development of metabolic alkalosis risk of depression and hallucinations, increases to 47% and 48% of cases, respectively. With decreased concentration of magnesium in the body muscle cramps, sleep disturbance, tinnitus, and dizziness may develop. In addition, prolonged low physical activity, excessive intake of alcohol, and a history of GIT pathology increase the risk of severe persisting toxicosis [28].

Pregnant women with a history of GIT disorders are at higher risk of miscarriage, placental dysfunction, urinary tract infections, and anemia. In VP observed in the second trimester of the gestational period, the incidence of preeclampsia increases by two times, and the risk of placental abruption – by three times [26]. VP is a transient risk factor for the development of pulmonary embolism [29].

The risk of miscarriage increases in patients with early toxicosis, especially if vomiting is intractable. The main indications for pregnancy termination are unsuccessful treatment, severe vomiting, dehydration of the body, a significant decrease in body weight (>10% of baseline values), yellow discoloration of the skin and sclera, a progressive increase in the concentration of ketone bodies in the urine, tachycardia (heart rate 100-120 beats per minute and above), a sudden loss of strength, the appearance of delirium or euphoria, an increase in blood bilirubin levels (up to 100 µmol/l and above) [17, 30].

В моче могут наблюдаться протеин-, цилиндр-, уробилинурия, увеличение концентрации лейкоцитов, эритроцитов и кетоновых тел. Угрожающими для жизни пациенток признаками считаются внезапное появление выраженной слабости, упадок сил, появление бредового состояния, тахикардия, гипотония, появление желтушной окраски кожных покровов и склер, уменьшение суточного диуреза до 300 мл и ниже, гипербилирубинемия (более 100 мкмоль/л), увеличение показателей остаточного азота, концентрации мочевины. В подобных случаях следует принимать решение о необходимости экстренного прерывания беременности [16, 20, 25, 26].

При продолжительной РБ повышается риск развития такого серьёзного осложнения, как обезвоживание организма, в результате которого происходит расстройство электролитного равновесия, снижение концентрации калия и магния в крови, образование метаболического алкалоза, уменьшение концентрации тиамина. Считается, что данные нарушения могут привести к антенатальной гибели плода. В своей работе Гусак ЮК и соавт. (2020) приводят результаты изучения 147 историй родов, которые закончились мёртворождением. Авторы обнаружили, что в 89,6% случаев беременность осложнилась развитием раннего токсикоза и появлением других клинических признаков нарушения плацентарной функции [27]. Zhang H et al (2020), отмечают, что при развитии метаболического алкалоза высок риск возникновения депрессии и появления галлюцинаций, которые очень часто наблюдаются при тяжёлом течении патологии – в 47% и 48% случаев, соответственно. Снижение концентрации магния в организме может сопровождаться появлением мышечных судорог, нарушением сна, появлением шума в ушах, головокружением. Кроме того, у женщин, находящихся в течение продолжительного периода времени без физической активности на фоне чрезмерного приёма алкогольных напитков и с наличием в анамнезе патологии ЖКТ высока вероятность тяжёлого и продолжительного течения токсикоза беременных [28].

Bacak SJ, Thornburg LL (2016) установили, что у беременных с наличием в анамнезе патологии ЖКТ чаще наблюдались случаи угрозы выкидыша, развития плацентарной дисфункции, инфекционных поражений мочевыводящих путей и анемии. Авторы отмечают, что при РБ, наблюдаемой во втором триместре гестационного периода, частота встречаемости случаев преэклампсии увеличивается в 2 раза, а также в 3 раза увеличивается и риск возникновения отслойки плаценты [26]. По данным Kesinkilic B et al (2016), рвота беременных представляет собой транзиторный фактор риска развития тромбоза лёгочной артерии [29].

При развитии раннего токсикоза повышается риск прерывания беременности, особенно при возникновении неукротимой рвоты. Основными критериями для решения вопроса о прерывании беременности являются: безуспешное лечение, неукротимый характер рвоты, дегидратация организма, значительное уменьшение массы тела у беременной (>10% относительно исходных значений), появление желтушной окраски кожных покровов и склер, прогрессирующее увеличение концентрации кетоновых тел в моче, чрезмерная тахикардия (ЧСС – 100-120 ударов в минуту и выше), внезапный упадок сил, появление бреда либо эйфории, увеличение показателей содержания билирубина в крови (до 100 мкмоль/л и выше) [17, 30].

Принципы современной терапии токсикоза

Поскольку патогенез раннего токсикоза и РБ сложен и недостаточно изучен, вопросы лечения на сегодняшний день остаются открытыми. Понятно, что терапия должна быть направлена

Principles of modern therapy of toxicosis

Since the pathogenesis of early toxicosis and VP is complex and insufficiently studied, treatment issues remain open today. It is clear that therapy should be aimed at alleviation of clinical signs with minimal risk to the mother and fetus. Treatment options depend on the severity of the symptoms and range from simple dieting to intravenous rehydration (including electrolytes, vitamins, and thiamine) and hospitalization [30].

The basis of the initial therapy of early toxicosis is various modifications in the diet, first of all, frequent fractional meals are recommended, with non-spicy low fat food, since fats delay the emptying of the stomach, and spicy food can cause nausea. Eating more liquid than solid foods with more protein and less carbohydrates may reduce nausea and vomiting in pregnant women. If the smell of hot food causes nausea, it should be replaced by cold food. Patients with VP and severe dehydration or ketonuria most often require hospitalization for timely hydration of the pregnant women, which alleviates many of the symptoms of VP. In addition to hydration, parenteral nutrition and vitamin and mineral supplementation can correct electrolyte imbalance [31].

Early toxicosis therapy largely depends on the severity of the disease and its clinical manifestations. There are pharmacological and non-pharmacological methods of treating this pathology. Non-pharmacological methods include psychotherapy, homeopathy, and acupuncture. Psychotherapeutic treatment is aimed at eliminating negative and false ideas about pregnant woman's health. Acupuncture can be considered a safe treatment for toxicosis [6].

Other authors used efferent methods of therapy, in particular, plasmapheresis, which has shown its effectiveness in the treatment of toxicosis, especially in moderate and severe forms of VP. Plasmapheresis in the combined treatment of early toxicosis, stops vomiting, normalizes general condition, restores normal appetite, improves of laboratory parameters. As plasmapheresis normalizes organ and systemic circulation, it can be an alternative method of highly efficient VP treatment [32].

Drug therapy is mainly aimed at normalizing metabolic processes and water and electrolyte balance. In all cases, pregnant women are advised to go on a diet using easily digestible food. It is recommended to take small portions of chilled food in a reclining position. The intervals between meals should not exceed 120-180 minutes. When nausea and vomiting occur, pregnant women are recommended to take 10-25 mg of vitamin B6 [4, 16]. Other specialists recommend the use of doxylamine. In the treatment of VP, vitamin B1 is prescribed to prevent Wernicke's encephalopathy [33].

According to some data, in 34% of cases, pregnant women did not take medications, including vitamin B6, and in 26% of cases, they took only low doses of drugs being cautious about their impact on the fetus. As a rule, treatment for mild vomiting in pregnant women is outpatient and mainly aimed at improving clinical manifestations of the pathology [34]. Homeopathic remedies, which contain ginger root proved to be effective in the treatment of VP; they are considered safe, non-toxic, and showed efficacy in improving clinical manifestations of early toxicosis [35].

In moderate and severe forms VP inpatient treatment is recommended. At the same time, it is advisable to place a pregnant woman in a separate ward, which will make her more comfortable and reduce stress. Enteral or parenteral thera-

на купирование клинических признаков с минимальным риском для организма матери и плода. Методы лечения зависят от тяжести симптомов и варьируют от банального соблюдения диеты до внутривенной регидратации (включая электролиты, витамины и тиамин) и госпитализации [30].

Bischoff SC, Renzer C (2006) считают, что основой начальной терапии раннего токсикоза беременных являются различные модификации в диете, прежде всего, рекомендуется частое дробное питание, характер пищи должен быть пресным, с малым содержанием жиров, ввиду того что они могут способствовать задержке продвижения содержимого желудка, а острая пища может вызвать тошноту. Употребление большего количества жидкости по сравнению с твёрдой пищей, а также пищи с высоким содержанием белка и низким содержанием углеводов может уменьшить тошноту и рвоту у беременных. Авторы полагают, что, если запах горячей еды вызывает тошноту, вместо неё следует употреблять холодную. Пациенткам с РБ и тяжёлым обезвоживанием или кетонурией чаще всего показана госпитализация в стационар, где проводится своевременная гидратация матери, облегчающая многие симптомы РБ. В дополнение к гидратации парентеральное питание и замена/добавка витаминов и минералов могут скорректировать электролитный дисбаланс [31].

Shehmar M et al (2016) считают, что особенности терапии раннего токсикоза во многом зависят от степени тяжести заболевания и выраженности клинических проявлений. Существуют медикаментозные и немедикаментозные способы терапии данной патологии. Немедикаментозными методами лечения считаются психотерапия, гомеопатия и акупунктура. Психотерапевтическое лечение направлено на ликвидацию у беременной отрицательного и ложного представления относительно состояния своего здоровья. Авторы полагают, что акупунктура может считаться безопасным методом лечения токсикоза беременных [6].

В лечении данной патологии Блбулян АК и соавт. (2011) использовали эфферентные способы терапии, в частности плазмаферез, показавший свою эффективность в лечении интоксикации, особенно, при среднетяжёлой и тяжёлой формах РБ. При использовании плазмафереза в комбинированном лечении беременных с ранним токсикозом авторы наблюдали исчезновение рвоты, нормализацию общего состояния, восстановление нормального аппетита, а также нормализации лабораторных данных. Исследователи констатировали, что при применении плазмафереза наблюдается восстановление нормального органного и системного кровообращения, при этом данный метод может являться альтернативным способом терапии РБ с хорошей эффективностью [32].

Медикаментозная терапия в основном направлена на нормализацию обменных процессов и водно-электролитного баланса. Во всех случаях беременным рекомендуется назначать диетотерапию с использованием легкоусвояемых продуктов. При этом пищу рекомендуется употреблять малыми порциями в полужаком положении и в охлаждённом виде. Длительность периода между приёмами пищи не должна превышать 120-180 минут. При появлении тошноты и рвоты беременным рекомендуется применение витамина В6 в дозе 10-25 мг [4, 16]. Другие специалисты при терапии РБ рекомендуют использовать доксиламин. С целью профилактики энцефалопатии Вернике назначается витамин В1 [33].

По некоторым данным, в 34% случаев беременные не использовали лекарственные средства, в том числе и витамин В6, а в 26% случаев они применяли препараты только в низких дозах из-за наличия сомнений в их безопасности относительно воздействия на плод. Как правило, терапия лёгкой формы рвоты бере-

py is prescribed, aimed at blocking the gag reflex by acting on the neurotransmitters of the medulla oblongata. These drugs include M-anticholinergics (atropine), dopamine receptor agonists (haloperidol, thiethylperazine), direct dopamine receptor antagonists (metoclopramide), and serotonin receptor blockers (ondansetron). It is necessary to emphasize the need for further research on the effectiveness of ondansetron in terms of its effect on the fetus [6]. The recommendations for this drug indicate that it should not be used orally in the first trimester of the gestational period¹.

In severe VP, first of all, the progressive dehydration of the body should be ceased and the water-electrolyte balance normalized. For this purpose, rehydration therapy is carried out using crystalloid agents. The volume of infused 0.9% sodium chloride solution may reach 6 liters. Trisol, chlosol, and Ringer's solution are also used in hydration therapy (in this case, 3 liters of solutions are infused in the first 12 hours). Parenteral insulin with glucose, amino acids, and a fat emulsion may also be prescribed. The total number of calories consumed during the day should exceed 1500 kcal. Pyridoxine hydrochloride at a dose of 50-150 mg, thiamine at similar doses, riboflavin, vitamin C, actovegin, and essential phospholipids are also used in complex treatment. If the level of protein in the blood is less than 5 g/l, infusions of 200-400 ml of a 5-10% albumin solution or other colloidal solutions are recommended [25].

Medications that indirectly block the secretion of renin and aldosterone may also be prescribed, as well as drugs inhibiting the synthesis of aldosterone and potassium. The use of medication with magnesium orotate as an active ingredient is recommendable, as early toxicosis causes different pathogenetic disorders, namely, liver dystrophy due to dehydration, enhanced catabolic processes, functional disorders of the nervous system, such as hyperexcitability leading to insomnia; changes in vascular tone, accelerated heart rate. Magnesium orotate is used in severe irritability, sleep disorders, tachycardia, etc.

As indicated in the recommendations for this drug, it should be prescribed with caution during pregnancy and breastfeeding. Though during pregnancy requirement for magnesium increases, its excessive accumulation can cause a number of complications, including miscarriage. Thus, preparations based on magnesium orotate should be prescribed if their potential benefit outweighs the likelihood of risk to the fetus. The authors believe that the therapy of these women continues until the full normalization of all indicators. If the treatment is unsuccessful, a high risk of threatening irreversible conditions may require termination of pregnancy; these conditions include rhabdomyolysis, vein thrombosis, rupture of the esophagus, retinal hemorrhage, pneumothorax, renal disorders, encephalopathy, and even death. According to the authors, threatened abortion occurs quite often (15-20% of cases). The pathology can lead to miscarriages, premature delivery, the development of placental insufficiency, and intrauterine fetal distress. Progestogens in the treatment of threatened abortion, have a high ability to maintain pregnancy [36].

Ginger is a non-drug option for the treatment of early toxicosis. Studies have shown that ginger is more effective for nausea than a placebo, and it also improves gastric motility. It is known that ginger contains gingerols and shogaols, which have an inhibitory effect on cholinergic M3 receptors and serotonin

1 <https://www.vidal.ru/drugs/ondansetron>

менных выполняется в амбулаторных условиях и направлена, в основном, на купирование клинических проявлений патологии [34]. Как отмечают Можейко ЛФ и соавт. (2020), эффективным в лечении данной патологии является применение гомеопатических средств, в составе которых содержится корень имбиря. Данное средство считается безопасным, не обладает токсичностью и показало свою эффективность в купировании клинических проявлений раннего токсикоза у беременных [35].

При среднетяжёлой и тяжёлой формах течения РБ терапия проводится в стационарных условиях. При этом целесообразным является помещение беременной женщины в отдельную палату, что позволит обеспечить ей наиболее комфортные условия и уменьшить стресс. Назначается энтеральная или парентеральная терапия, направленная на блокировку рвотного рефлекса путем воздействия на нейромедиаторы продолговатого мозга. К числу данных лекарственных средств относятся М-холиноблокаторы (атропин), агонисты допаминовых рецепторов (галоперидол, тиетилперазин), непосредственные антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид) и блокаторы серотониновых рецепторов (ондансетрон). Необходимо подчеркнуть необходимость дальнейшего исследования эффективности применения препарата ондансетрон относительно его воздействия на плод [6]. В прилагаемой инструкции данного препарата указывается, что его нельзя применять внутрь в I триместре гестационного периода¹.

В случае появления рвоты тяжёлой степени, в первую очередь, следует остановить прогрессирующую дегидратацию организма и нормализовать водно-электролитное равновесие. С этой целью проводится регидратационная терапия с применением кристаллоидных средств. Объём вводимого 0,9% раствора хлорида натрия достигает до 6 литров. Также применяются такие растворы, как трисоль, хлосоль, раствор Рингера (при этом в первые 12 часов вводится 3 литра растворов). Параллельно и также парентерально назначаются инсулин на глюкозе, аминокислоты, а также жировая эмульсия. Общее количество поступающих в организм калорий в течение суток должно превышать 1500 ккал. В комплексном лечении также применяются пиридоксина гидрохлорид в дозе 50-150 мг, тиамин в аналогичных дозах, рибофлавин, витамин С, актовегин, эссенциальные фосфолипиды. При уменьшении уровня содержания белка в крови менее 5 г/л назначаются инфузии 5-10% раствора альбумина в объёме по 200-400 мл либо других коллоидных растворов [25].

Стрижаков АН, Игнатко ИВ (2016) считают возможным использование лекарственных средств, косвенно блокирующих секрецию ренина и альдостерона, а также использование препаратов, подавляющих синтез альдостерона и калия. Применение препаратов с действующим веществом магния оротат обусловлено тем, что при раннем токсикозе возникают патогенетические расстройства, а именно, дистрофические изменения в печёночной ткани вследствие дегидратации и повышения активности процессов катаболизма, функциональные расстройства нервной системы, а также такие расстройства, как гипервозбудимость, приводящая к бессоннице, изменения тонуса сосудов, учащение сердцебиения. Магния оротат применяется при наличии сильной раздражительности, расстройствах сна, тахикардии и т.д. при этом, как это указано в инструкции к данному препарату, его следует с осторожностью назначать во время беременности и в период грудного кормления, что обусловлено увеличением потребности организма матери в магнии, а его избыточное скопление может стать причиной развития ряда осложнений, включая

5-HT₃ receptors, and affect the GIT organs as an antagonist of dopamine and serotonin, leading to an increase in gastric motor activity. In addition, the authors found that gingerols inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a microbe possibly involved in the pathogenesis of VP. Regarding the safety of ginger during pregnancy, a case-control study found no increase in the incidence of major malformations with ginger consumption during the first trimester [37].

The results of 14 randomized and 3 prospective clinical trials conducted from 1991 to 2017 showed that the use of ginger during pregnancy does not pose a danger to the mother or fetus. Doses, duration, types of ginger, and country varied from one study to another; on average, taking 1 g of fresh ginger root per day for 4 days significantly alleviated the symptoms of toxicosis: nausea and vomiting. All researchers have concluded that ginger is safe for pregnant women. However, its common side effect heartburn should be noted, it is most often observed in sensitive individuals [38].

There are many drugs for the pharmacotherapy of early toxicosis and VP, the efficacy and safety of which are discussed by various authors in various studies. Almost all of them have side effects due to the central mechanism of action, the main of which is a pronounced sedative effect. Antihistamines are commonly used in early pregnancy to treat nausea and vomiting to reduce stimulation of the vomiting center [39].

A randomized controlled trial showed that central and peripheral dopamine antagonists – chlorpromazine and prochlorperazine maleate – reduce the symptoms of toxicosis and VP. During pregnancy, these drugs are classified as category C medications, and their prescription during 1st trimester is associated with a slightly increased risk of birth defects. In addition, the authors widely used metoclopramide for the treatment of early toxicosis. Its use during pregnancy has not been associated with an increased risk of congenital malformations, fetal growth retardation at birth, preterm birth, or perinatal death. However, according to the authors, the use of metoclopramide had a number of side effects such as drowsiness, dizziness, involuntary muscle contractions, and the risk of tardive dyskinesia with chronic use [40].

Serotonin receptor antagonists, which include ondansetron, are effective antiemetic drugs that act both centrally and peripherally, blocking serotonin receptors in the small intestine and medullary vomiting center. The safety of ondansetron during pregnancy remains controversial. Some studies have not found a significant increase in adverse fetal outcomes with ondansetron in early pregnancy [41], while others, including a systematic review of outcomes in women treated with ondansetron in early pregnancy, have shown that the teratogenic risk with ondansetron is low, but an increased risk of heart septal defect is likely [42].

It is believed that the symptoms of gastroesophageal reflux disease, such as heartburn and acid reflux, are associated with the severity of toxicosis in pregnant women, therefore, the former should be treated carefully. In addition, treatment for heartburn and reflux results in improved Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scores and quality of life. Antacids containing aluminum or calcium are prescribed to pregnant women with acid reflux and heartburn, as they are safe for the fetus [43].

It should be noted that different specialists share a common idea that pregnant women often have disorders in the func-

1 <https://www.vidal.ru/drugs/ondansetron>

невываивание беременности. Таким образом, препараты на основе магния оротата необходимо назначать в случае превалирования их потенциальной пользы над вероятностью риск для плода. Авторы считают, что терапия данных женщин продолжается до полной нормализации всех показателей. В случае безуспешности проводимого лечения высок риск возникновения угрожающего состояния, вследствие чего необходимо принять решение относительно прерывания беременности, ввиду большого риска развития осложнений с необратимым характером, таких как рабдомиолиз, тромбоз вен, разрыв пищевода, ретинальное кровоизлияние, пневмоторакс, почечные нарушения, энцефалопатия, вплоть до наступления летального исхода. По данным авторов, угроза прерывания беременности возникает достаточно часто – в 15-20% случаев. Патология может приводить к выкидышам, преждевременным родам, развитию плацентарной недостаточности, внутриутробному дистрессу плода. Для лечения угрожающего выкидыша используются лекарственные средства – прогестагены, которые имеют высокую способность поддерживать беременность [36].

Haniadka R et al (2013) также рекомендуют имбирь в качестве немедикаментозного средства для лечения раннего токсикоза беременных. Результаты исследований показали, что имбирь более эффективен при тошноте по сравнению с плацебо, кроме того, он улучшает моторику желудка. Известно, что в составе имбиря имеются гингеролы и шогаолы, оказывающие ингибирующее воздействие на холинергические рецепторы M3 и рецепторы серотонина 5-HT₃, а также оказывают влияние на органы желудочно-кишечной системы в роли антагониста дофамина и серотонина, приводя к повышению моторной активности желудка. Кроме того, авторы установили, что гингеролы ингибируют рост *Helicobacter pylori* – бактерии, возможно, участвующей в патогенезе РБ. Что касается безопасности имбиря во время беременности, то исследование типа «случай – контроль» не выявило увеличения частоты серьезных пороков развития при употреблении имбиря в первом триместре [37].

По данным Stanisiere J et al (2018), изучавших результаты 14 рандомизированных и 3 проспективных клинических исследований, проведенных с 1991 по 2017 гг., употребление имбиря во время беременности не представляет опасности для матери или её будущего ребёнка. Дозы, продолжительность, виды имбиря и страны варьировали от одного исследования к другому, в среднем приём 1 г свежего корня имбиря в день в течение 4 дней значительно облегчало симптомы токсикоза – тошноту и рвоту. Все исследователи пришли к выводу о безопасности имбиря. Однако можно отметить присущий ему побочный эффект – изжогу, которая чаще всего наблюдается у чувствительных лиц [38].

Существует множество препаратов для фармакотерапии раннего токсикоза и РБ, эффективность и безопасность которых обсуждаются различными авторами в разных исследованиях. Практически все из них имеют побочные эффекты, ввиду центрального механизма действия, основной из которых – выраженный седативный эффект. Антигистаминные препараты обычно используются на ранних сроках беременности для лечения тошноты и рвоты, они уменьшают стимуляцию рвотного центра [39].

Тап PC et al (2010) в своём рандомизированном контролируемом исследовании отмечают, что центральные и периферические антагонисты дофамина – хлорпромазин и прохлорперазина малеат – уменьшают симптомы токсикоза и РБ. Эти средства относятся к категории С при беременности, и их применение в первом триместре связано с несколько повышенным риском врождённых дефектов. Кроме того, авторы широко использовали метоклопра-

тional activity of the GIT resulting in the progression of metabolic disorders, due to which a mild form of toxicosis in a short period of time can convert into a medium and then into a severe form of the disease, in which termination of the pregnancy might be necessary [44, 45].

Several studies suggest that proton pump inhibitors are likely to be safe in pregnancy, although omeprazole is classified as a category C drug and early use may increase the risk of birth defects [46].

The use of corticosteroids for the treatment of early toxemia of pregnancy also remains controversial today. Corticosteroids have an antiemetic effect on the chemoreceptor trigger zone in the brainstem and are used to treat refractory cases of VP [1]. In earlier studies, the use of corticosteroids during the first trimester of pregnancy was associated with a slight increase in the incidence of major malformations and orofacial defects in infants [47]. However, other authors showed no association between maternal corticosteroid intake and cleft lip and palate in children [48].

Some women (less than 2%) in the early stages of pregnancy (from 4 weeks after the last menstrual bleeding) have manifestations of the so-called "morning sickness", but the prevailing number (90%) of women start to experience nausea and vomiting between the 4th and 7th weeks of gestation, peaking around the 9th week and disappearing by the 20th week [49]. Another study concluded that intractable vomiting in general is the cause of abnormal liver tes

ts at all gestational periods in every 3rd pregnant woman and in almost every patient with VP in the first trimester of pregnancy [50].

CONCLUSION

Thus, the analysis of the literature showed that some aspects, especially those related to the intrauterine state of the fetus, and perinatal outcomes, are debatable or insufficiently covered, and therefore there is an urgent need to conduct prospective randomized or observational studies.

мид для лечения раннего токсикоза беременных. Его применение во время беременности не было связано с каким-либо повышенным риском врождённых пороков развития, задержки роста плода при рождении, преждевременных родов или перинатальной смерти. Тем не менее, по мнению авторов, применение метоклопрамида имело ряд ограничений, ввиду наличия побочных свойств, таких как сонливость, головокружения, непроизвольные мышечные сокращения и риск возникновения поздней дискинезии при хроническом применении [40].

Антагонисты серотониновых рецепторов, к которым относятся ондансетрон, являются эффективными противорвотными препаратами, действуют как центрально, так и периферически, блокируя серотониновые рецепторы в тонкой кишке и медуллярном рвотном центре. Безопасность ондансетрона при беременности остаётся спорной. Некоторые исследования не выявили значительного увеличения частоты неблагоприятных исходов для плода при приёме ондансетрона на ранних сроках беременности [41], другие же, включая систематический обзор исходов у женщин, принимавших ондансетрон на ранних сроках беременности, показали, что тератогенный риск при приёме ондансетрона низкий, но вероятен повышенный риск дефекта перегородки сердца [42].

Считается, что симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – изжога и кислотный рефлюкс – связаны с усилением тяжести токсикоза у беременных, следовательно, их необходимо лечить. Кроме того, терапия изжоги и рефлюкса приводит к улучшению показателей шкалы Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) и качества жизни. Антацидные средства с содержанием алюминия либо кальция назначаются беременным женщинам при кислотном рефлюксе и изжоге, так как безопасны для плода [43].

Следует отметить, что при консультации с врачами смежных специальностей возникает расхожее представление о том, что у беременных женщин часто наблюдаются расстройства со стороны функциональной деятельности ЖКТ. Следствием этого является прогрессирование обменных расстройств, ввиду чего лёгкая форма токсикоза может в короткий период времени перейти в среднюю и далее в тяжёлую форму заболевания, при которой возникает необходимость в прерывании беременности [44, 45].

Несколько исследований показывают, что ингибиторы протонной помпы скорее всего безопасны при беременности, хотя омепразол классифицируется как препарат категории С, и его приём на ранних сроках может увеличить риск врождённых дефектов [46].

Использование кортикостероидов для лечения раннего токсикоза беременных на сегодняшний день также остаётся спорным. Кортикостероиды оказывают противорвотное действие на триггерную зону хеморецепторов в стволе головного мозга и применяются для лечения рефрактерных случаев РБ [1]. По данным более ранних исследований, использование кортикостероидов в течение первого триместра беременности ассоциировалось с небольшим увеличением частоты основных пороков развития и орофациальных дефектов у младенцев [47]. Однако Kontonika SM et al (2018) в своём исследовании показали отсутствие какой-либо связи между приёмом кортикостероидов матерью и расщелиной губы и нёба у ребёнка [48].

По данным Parker SE et al (2014), некоторые женщины (менее 2%) уже на ранних стадиях беременности (от 4 недель с момента задержки последней менструации) имеют проявления, так называемой, «утренней слабости» (morning sickness), но превалирующее число (90%) женщин испытывает тошноту и рвоту с началом симптомов между четвёртой и седьмой неделями гестации, достигающих пика приблизительно к девятой неделе и исчезающих к 20-й неделе [49]. По результатам другого исследования сделан вывод, что чрезмерная рвота в целом является причиной нарушенных печёночных тестов на всех сроках гестации у каждой третьей беременной и почти у каждой пациентки с РБ в первом триместре беременности [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературных источников показал, что некоторые аспекты, особенно касающиеся внутриутробного состояния плода, перинатальных исходов дискутабельны или недостаточно освещены, в связи с чем имеется настоятельная необходимость проведения проспективных рандомизированных или обсервационных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Додхоева МФ, Узакова УД, Исмаилова ТД, Кодирова СГ, Бариева ЛС, и др. Патология беременности (методические рекомендации для разработки клинических протоколов в родоспасающих учреждениях). Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2015. с.10-80.
2. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Есартия МА, Салов ВВ. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии. *Уральский медицинский журнал*. 2010;3:42-8.
3. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(6):499-506. <https://doi.org/10.1002/bdra.23248>
4. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes Å, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):62. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>
5. Стрижаков АН, Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Шарыпова МА, Анпилогова ИВ, Азизов КУ, и др. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(3):5-12.

REFERENCES

1. Dodkhoeva MF, Uzakova UD, Ismailova TD, Kodirova SG, Barieva LS, i dr. *Patologiya beremennosti (metodicheskie rekomendatsii dlya razrabotki klinicheskikh protokolov v rodospomogatel'nykh uchrezhdeniyakh)* [Pathology of pregnancy (guidelines for the development of clinical protocols in obstetric institutions)]. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2015. pp. 10-80.
2. Tezikov YuV, Lipatov IS, Esartiya MA, Salov VV. Stanovlenie laktatsii u zhenshin s platsentarnoy nedostatocnost'yu i novye podkhody k lecheniyu gipogalaktii [The formation of lactation in women with placental insufficiency and new approaches to the treatment of hypogalactia]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;3:42-8.
3. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(6):499-506. <https://doi.org/10.1002/bdra.23248>
4. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes Å, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):62. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>
5. Strizhakov AN, Tezikov YuV, Lipatov IS, Sharypova MA, Anpilogova IV, Azizov KU, i dr. Standartizatsiya diagnostiki i klinicheskaya klassifikatsiya khronicheskoy platsentarnoy nedostatocnosti [Standardization of diagnostics and clinical classification of chronic placental insufficiency]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014;13(3):5-12.

6. Shehmar M, Maclean MA, Nelson-Piercy C, Gadsby R, O'Hara M. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum Green-top Guideline No. 69. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*; 2016. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
7. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: A meta-analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):e171-83.
8. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Gibson J, Szatkowski L, Tata LJ. Adverse maternal and birth outcomes in women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum: A population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1):40-51. <https://doi.org/10.1111/ppe.12416>
9. Dean CR, Bruin CM, O'Hara ME, Roseboom TJ, Leeflang MM, Spijker R, et al. The chance of recurrence of hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;5:100105. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100105>
10. Nana M, Tydeman F, Bevan G, Boulding H, Kavanagh K, Dean C, et al. Hyperemesis gravidarum is associated with increased rates of termination of pregnancy and suicidal ideation: Results from a survey completed by >5000 participants. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(6):629-31. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.006>
11. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: A current review. *Am J Perinatol*. 2000;17(4):207-18. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9424>
12. Nijsten K, Dean C, van der Minnen LM, Bais JMJ, Ris-Stalpers C, van Eekelen R, et al. Recurrence, postponing pregnancy, and termination rates after hyperemesis gravidarum: Follow up of the MOTHER study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(9):1636-43. <https://doi.org/10.1111/aogs.14197>
13. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2011;118(11):1302-13. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03023.x>
14. Pirimoglu ZM, Guzlermerik K, Alpay B, Balci O, Unal O, Turan MC. Psychological factors of hyperemesis gravidarum by using the SCL-90-R questionnaire. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010;37(1):56-9.
15. Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176-94. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.430>
16. Савельева ГМ, Сухих ГТ, Серова ВН, Радзинский ВЕ (ред.). *Акушерство: национальное руководство. 2-е изд.* Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088 с.
17. Борисова МА, Моисеенко ДЮ, Смирнова ОВ. Хорионический гонадотропин человека: неизвестное об известном. *Физиология человека*. 2017;1:97-110. <https://doi.org/10.7868/S0131164616060059>
18. Мартиросян МС, Реут ВА. Физиологические изменения в организме беременной женщины. *Вопросы устойчивого развития общества*. 2020;1:454-63. <https://doi.org/10.34755/IROK.2020.52.24.208>
19. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy – what's new? *Auton Neurosci*. 2017;202:62-72. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.05.002>
20. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Кутузова ОА, Приходько АВ, Фролова НА, Рябова СА. Клинико-патогенетические варианты дезадаптации беременных на ранних сроках гестации. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;1:5-13. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013>
21. Jahani F, Khazaei Z, Moodi M, Zarban A, Salmani F, Tahergorabi Z. The relation of visfatin with nausea and vomiting in the pregnancy. *J Res Med Sci*. 2020;25:80. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_39_20
22. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 2010;363(16):1544-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1003896>
23. Shaban MM, Kandil HO, Elshafei AH. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Med Sci*. 2014;347(2):101-5. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31827bef91>
24. Arshad MF, Javed N, Bekhit M. Intractable hyperemesis gravidarum in a patient with type 1 diabetes. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017222403. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222403>
25. Мравян СР, Петрухин ВА. «Терапевтический нигилизм», патогенез и исходы рвоты беременных. *РМЖ*. 2016;15:966-70.
6. Shehmar M, Maclean MA, Nelson-Piercy C, Gadsby R, O'Hara M. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum Green-top Guideline No. 69. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*; 2016. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
7. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: A meta-analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):e171-83.
8. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Gibson J, Szatkowski L, Tata LJ. Adverse maternal and birth outcomes in women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum: A population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1):40-51. <https://doi.org/10.1111/ppe.12416>
9. Dean CR, Bruin CM, O'Hara ME, Roseboom TJ, Leeflang MM, Spijker R, et al. The chance of recurrence of hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;5:100105. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100105>
10. Nana M, Tydeman F, Bevan G, Boulding H, Kavanagh K, Dean C, et al. Hyperemesis gravidarum is associated with increased rates of termination of pregnancy and suicidal ideation: Results from a survey completed by >5000 participants. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(6):629-31. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.006>
11. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: A current review. *Am J Perinatol*. 2000;17(4):207-18. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9424>
12. Nijsten K, Dean C, van der Minnen LM, Bais JMJ, Ris-Stalpers C, van Eekelen R, et al. Recurrence, postponing pregnancy, and termination rates after hyperemesis gravidarum: Follow up of the MOTHER study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(9):1636-43. <https://doi.org/10.1111/aogs.14197>
13. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2011;118(11):1302-13. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03023.x>
14. Pirimoglu ZM, Guzlermerik K, Alpay B, Balci O, Unal O, Turan MC. Psychological factors of hyperemesis gravidarum by using the SCL-90-R questionnaire. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010;37(1):56-9.
15. Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176-94. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.430>
16. Savelieva GM, Sukhikh GT, Serova VN, Radzinskiy VE (red.). *Akusherstvo: national'noe rukovodstvo. 2-e izd.* [Obstetrics: A national guide. 2nd ed.]. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2018.1088 p.
17. Borisova MA, Moiseenko DYU, Smirnova OV. Khorionicheskiy gonadotropin cheloveka: neizvestnoe ob izvestnom [Human chorionic gonadotropin: The unknown about the known]. *Fiziologiya cheloveka*. 2017;1:97-110. <https://doi.org/10.7868/S0131164616060059>
18. Martirosyan MS, Reut VA. Fiziologicheskie izmeneniya v organizme beremennoy zhenshchiny [Physiological changes in the body of a pregnant woman]. *Voprosy ustoychivogo razvitiya obshchestva*. 2020;1:454-63. <https://doi.org/10.34755/IROK.2020.52.24.208>
19. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy – what's new? *Auton Neurosci*. 2017;202:62-72. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.05.002>
20. Lipatov IS, Tezikov YuV, Kutuzova OA, Prikhodko AV, Frolova NA, Ryabova SA. Kliniko-patogeneticheskie varianty dezadaptatsii beremennykh na rannikh srokakh gestatsii [Clinical and pathogenetic variants of maladaptation of pregnant women in the early stages of gestation]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktciya*. 2017;1:5-13. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013>
21. Jahani F, Khazaei Z, Moodi M, Zarban A, Salmani F, Tahergorabi Z. The relation of visfatin with nausea and vomiting in the pregnancy. *J Res Med Sci*. 2020;25:80. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_39_20
22. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 2010;363(16):1544-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1003896>
23. Shaban MM, Kandil HO, Elshafei AH. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Med Sci*. 2014;347(2):101-5. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31827bef91>
24. Arshad MF, Javed N, Bekhit M. Intractable hyperemesis gravidarum in a patient with type 1 diabetes. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017222403. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222403>
25. Mravyan SR, Petrukhin VA. «Terapevticheskiy nihilizm», patogenez i iskhody rvoty beremennykh ["Therapeutic nihilism", pathogenesis and outcomes of vomiting of pregnant women]. *RMZH*. 2016;15:966-70.

26. Bacak SJ, Thornburg LL. Liver failure in pregnancy. *Crit Care Clin.* 2016;32(1):61-72. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.08.005>
27. Гусак ЮК, Чикин ВГ, Хованов АВ, Новикова АВ, Гусак НЮ. Антенатальная гибель плода: клинико-биохимические параллели и особенности родо-разрешения. *Главный врач Юга России.* 2020;5:18-23.
28. Zhang H, Wu S, Feng J, Liu Z. Risk factors of prolonged nausea and vomiting during pregnancy. *Risk Manag Healthc Policy.* 2020;13:2645-54. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S273791>
29. Keskinliç B, Uygur D, Ozcan A, Üstün Y, Keskin H, Karaahmetoğlu S, et al. Pulmonary embolism associated with hyperemesis gravidarum two case reports. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2016;23(3):169-70. <https://doi.org/10.21613/GORM.2016.490>
30. Grooten IJ, Mol BW, van der Post JAM, Ris-Stalpers C, Kok M, Bais JMJ, et al. Early nasogastric tube feeding in optimising treatment for hyperemesis gravidarum: The MOTHER randomised controlled trial (Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:22. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0815-1>
31. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Auton Neurosci.* 2006;129(1-2):22-7. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.07.011>
32. Блбулян АК, Абраамьян РА, Асланян ОА, Торосян ЛМ, Блбулян ТА. Плазмаферез – альтернативный метод коррекции hyperemesis gravidarum. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2011;6:79-84.
33. Маринкин ИО, Соколова ТМ, Киселёва ТВ, Кулешов ВМ, Макаров КЮ, Якимова АВ, и др. Рвота беременных. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;7:142-5.
34. Amzajerdi A, Keshavarz M, Montazeri A, Bekhradi R. Effect of mint aroma on nausea, vomiting and anxiety in pregnant women. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(8):2597-601. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_480_19
35. Можейко ЛФ, Поух МА. Применение комплексного препарата Прегинор в лечении рвоты беременных. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2020;5:638-46. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.5.013>
36. Стрижаков АН, Игнатко ИВ. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012;5:5-12.
37. Haniadka R, Saldanha E, Sunita V, Palatty PL, Fayad R, Baliga MS. A review of the gastroprotective effects of ginger (Zingiberofficinale Roscoe). *Food Funct.* 2013;4(6):845-55. <https://doi.org/10.1039/c3fo30337c>
38. Stanisiere J, Mousset PY, Lafay S. How safe is ginger rhizome for decreasing nausea and vomiting in women during early pregnancy? *Foods.* 2018;7(4):50. <https://doi.org/10.3390/foods7040050>
39. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, Anderson JA, Honein MA. Antihistamines and birth defects: A systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(12):1667-98. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.970164>
40. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):975-81. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d99290>
41. Carstairs SD. Ondansetron use in pregnancy and birth defects: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):878-83. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001388>
42. Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol.* 2014;50:134-7. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.10.017>
43. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can J Gastroenterol.* 2009;23(4):270-2. <https://doi.org/10.1155/2009/678514>
44. Sanu O, Lamont RF. Hyperemesis gravidarum: Pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(5):737-48. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.537655>
45. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med.* 2013;368(9):814-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211035>
46. Zielinski R, Searing K, Deibel M. Gastrointestinal distress in pregnancy: Prevalence, assessment, and treatment of 5 common minor discomforts. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015;29(1):23-31. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000078>
26. Bacak SJ, Thornburg LL. Liver failure in pregnancy. *Crit Care Clin.* 2016;32(1):61-72. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.08.005>
27. Gusak YuK, Chikin VG, Khovanov AV, Novikova AV, Gusak NYu. Antenatal'naya gibel' ploda: kliniko-biokhimicheskie paralleli i osobennosti rodorazresheniya [Antenatal fetal death: Clinical and biochemical parallels and features of delivery]. *Glavnyy vrach Yuga Rossii.* 2020;5:18-23.
28. Zhang H, Wu S, Feng J, Liu Z. Risk factors of prolonged nausea and vomiting during pregnancy. *Risk Manag Healthc Policy.* 2020;13:2645-54. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S273791>
29. Keskinliç B, Uygur D, Ozcan A, Üstün Y, Keskin H, Karaahmetoğlu S, et al. Pulmonary embolism associated with hyperemesis gravidarum two case reports. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2016;23(3):169-70. <https://doi.org/10.21613/GORM.2016.490>
30. Grooten IJ, Mol BW, van der Post JAM, Ris-Stalpers C, Kok M, Bais JMJ, et al. Early nasogastric tube feeding in optimising treatment for hyperemesis gravidarum: The MOTHER randomised controlled trial (Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:22. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0815-1>
31. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Auton Neurosci.* 2006;129(1-2):22-7. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.07.011>
32. Blbulyan AK, Abraamyana RA, Aslanyan OA, Torosyan LM, Blbulyan TA. Plazmaferез – alternativnyy metod korrektsii hyperemesis gravidarum [Plasmaferesis is an alternative method of correction of hyperemesis gravidarum]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina.* 2011;6:79-84.
33. Marinkin IO, Sokolova TM, Kiselyova TV, Kuleshov VM, Makarov KYu, Yakimova AV, i dr. Rvota beremennykh [Vomiting of pregnant women]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2018;7:142-5.
34. Amzajerdi A, Keshavarz M, Montazeri A, Bekhradi R. Effect of mint aroma on nausea, vomiting and anxiety in pregnant women. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(8):2597-601. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_480_19
35. Mozheyko LF, Poukh MA. Primenenie kompleksnogo preparata Peginor v lechenii rvoty beremennykh [The use of the complex drug Peginor in the treatment of vomiting of pregnant women]. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa.* 2020;5:638-46. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.5.013>
36. Strizhakov AN, Ignatko IV. Rannie sroki beremennosti: oslozhneniya i prognozirovaniye perinatal'nykh iskhodov [Early pregnancy: Complications and prognosis of perinatal outcomes]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2012;5:5-12.
37. Haniadka R, Saldanha E, Sunita V, Palatty PL, Fayad R, Baliga MS. A review of the gastroprotective effects of ginger (Zingiberofficinale Roscoe). *Food Funct.* 2013;4(6):845-55. <https://doi.org/10.1039/c3fo30337c>
38. Stanisiere J, Mousset PY, Lafay S. How safe is ginger rhizome for decreasing nausea and vomiting in women during early pregnancy? *Foods.* 2018;7(4):50. <https://doi.org/10.3390/foods7040050>
39. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, Anderson JA, Honein MA. Antihistamines and birth defects: A systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(12):1667-98. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.970164>
40. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):975-81. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d99290>
41. Carstairs SD. Ondansetron use in pregnancy and birth defects: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):878-83. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001388>
42. Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol.* 2014;50:134-7. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.10.017>
43. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can J Gastroenterol.* 2009;23(4):270-2. <https://doi.org/10.1155/2009/678514>
44. Sanu O, Lamont RF. Hyperemesis gravidarum: Pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(5):737-48. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.537655>
45. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med.* 2013;368(9):814-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211035>
46. Zielinski R, Searing K, Deibel M. Gastrointestinal distress in pregnancy: Prevalence, assessment, and treatment of 5 common minor discomforts. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015;29(1):23-31. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000078>

47. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P; Contributors to the MADRE database. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(12):968-70. <https://doi.org/10.1002/bdra.10134>
48. Kontonika SM, Grammatikopoulou MG, Theodoridis X, Tsiros E, Gkiouras K, Tirodimos I, et al. Evaluation of diet quality and hyperemesis gravidarum in pregnant women according to income. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;24:174-5. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.01.015>
49. Parker SE, Starr JR, Collett BR, Speltz ML, Werler MM. Nausea and vomiting during pregnancy and neurodevelopmental outcomes in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(6):527-35. <https://doi.org/10.1111/ppe.12151>
50. Балтаниязова ГП, Расул-Заде ЮГ. Тошнота и рвота беременных: новые аспекты диагностики и лечения. *Доктор ахборотномаси.* 2020;4:150-4. <https://doi.org/10.38095/2181-466X-2020974-150-154>
47. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P; Contributors to the MADRE database. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(12):968-70. <https://doi.org/10.1002/bdra.10134>
48. Kontonika SM, Grammatikopoulou MG, Theodoridis X, Tsiros E, Gkiouras K, Tirodimos I, et al. Evaluation of diet quality and hyperemesis gravidarum in pregnant women according to income. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;24:174-5. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.01.015>
49. Parker SE, Starr JR, Collett BR, Speltz ML, Werler MM. Nausea and vomiting during pregnancy and neurodevelopmental outcomes in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(6):527-35. <https://doi.org/10.1111/ppe.12151>
50. Baltaniyazova GP, Rasul-Zade YuG. Toshnota i rvota beremennykh: novye aspekty diagnostiki i lecheniya [Nausea and vomiting of pregnant women: New aspects of diagnosis and treatment]. *Doktor akhborotnomasi.* 2020;4:150-4. <https://doi.org/10.38095/2181-466X-2020974-150-154>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Курбанова Гуландом Хайдаршоевна, докторант PhD кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0009-0008-5669-8125
E-mail: gulandom210892@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получала

Конфликт интересов: отсутствует

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Курбанова Гуландом Хайдаршоевна
докторант PhD кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (886) 382828
E-mail: gulandom210892@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: КГХ
Сбор материала: КГХ
Анализ полученных данных: КГХ
Подготовка текста: КГХ
Редактирование: КГХ
Общая ответственность: КГХ

Поступила 06.03.23
Принята в печать 25.05.23

AUTHOR INFORMATION

Kurbanova Gulandom Khaydarshoevna, PhD Student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-4979-7896
E-mail: gulandom210892@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The author did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The author has no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Kurbanova Gulandom Khaydarshoevna
PhD Student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (886) 382828
E-mail: gulandom210892@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KGKh
Data collection: KGKh
Analysis and interpretation: KGKh
Writing the article: KGKh
Critical revision of the article: KGKh
Overall responsibility: KGKh

Submitted 06.03.23
Accepted 25.05.23