

Доказові основи етіопатофізіології та превентивного клінічного менеджменту нудоти та блювання вагітних

В. І. Медведь¹, С. І. Жук², Д. Г. Коньков³, С. К. Літвінов³, О. Л. Очеретна³

¹ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України, м. Київ

² Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

³ Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Нудота та блювання, або ранній токсикоз, є поширеним розладом під час гестації, на який страждають до 80% вагітних. Тяжка форма відома як надмірне блювання вагітних (НБВ) і є виснажливим та потенційно небезпечним для життя захворюванням під час вагітності, що пояснюється невпинною нудотою та/або блюванням; характеризується втратою маси тіла, недоїданням та зневодненням, підвищує ризик несприятливих наслідків для матері та дитини.

Без методичного втручання досвідчених клініцистів можуть розвинути небезпечні для життя ускладнення. Ефективні профілактичні та лікувальні стратегії НБВ вимагають розуміння як патофізіологічних, так і психосоціальних факторів, усвідомлення потенційних ризиків та ускладнень, а також проактивного оцінювання та методів лікування з використанням інноваційних клінічних інструментів. НБВ характеризується зневодненням, електролітним і метаболічним дисбалансом, а також дефіцитом харчування, що може стати приводом до госпіталізації. Тяжкість нудоти та блювання під час вагітності можна оцінити за допомогою унікальної кваліфікації блювання під час гестації (шкала PUQE-24), яка продемонструвала відносно точну оцінку способу життя пацієнтки, включаючи години сну.

Для якісної диференціальної діагностики необхідні цілеспрямований збір анамнезу та обстеження, оскільки діагноз цього стану переважно визначається клінічно. Лабораторні дослідження є корисними інструментами для оцінювання таких ускладнень, як електролітний або метаболічний дисбаланс чи ураження нирок. Крім того, вони допомагають визначити етіологію у рефрактерних випадках.

Гіпотези, які сприяють розумінню патогенезу НБВ, ґрунтувались на підставі асоціацій, які є причинно-наслідковими, послідовними або випадковими. Необхідно докласти багато зусиль, щоб точно встановити ці взаємозв'язки у рамках добре спланованих досліджень. НБВ є найпоширенішим показанням до госпіталізації у першій половині вагітності. Виявлено численний дефіцит поживних речовин, таких, як дефіцит тіаміну, який може призвести до енцефалопатії Верніке, дефіцит вітаміну К і тяжка гіпокаліємія.

Примітно, що окрім зазначених вище фізичних ускладнень, НБВ також асоціюється з психологічними несприятливими наслідками. Хоча це було пов'язано з серйозними ускладненнями, мало відомо про його прогностичні фактори.

Метою даного систематичного огляду був пошук та критичне оцінювання досліджень, які визначали пріоритетні напрямки клінічного менеджменту блювання вагітних, виходячи з диференціації та патофізіологічної складової, аналіз профілю безпеки нефармакологічних засобів, що були використані для профілактики розвитку наведеної вище гестаційної патології та роз'яснення ефективної стратегії міжпрофесійної команди для покращення координації догляду та результатів у вагітних із нудотою та блюванням.

Проведений систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews й Database of Abstracts of Reviews of Effects та публікацій у фахових виданнях України за 2010–2023 рр.

Основним результатом було прогнозування виникнення блювання вагітних та НБВ, ефективності превентивного втручання, зменшення або припинення нудоти/блювання; кількості епізодів блювання; тривалості госпіталізації. Вторинні результати включали інші показники ефективності превентивної стратегії, несприятливі результати для матері/плода/неонатального періоду, показники якості життя та економічні витрати. Профілактичні заходи: імбир, точковий масаж/голковколвання, дієта, гіпнотерапія. Економічна оцінка стратегій профілактики урахувала й перинатальні результати. Терапевтичні стратегії, насамперед інфузійна терапія, будуть нами розглянуті та проаналізовані у наступному огляді.

Представлені в оглядах результати доказової медицини можуть бути використані при створенні клінічної настанови, протоколу, консенсусу або клінічних рекомендацій стосовно клінічного менеджменту нудоти, блювання вагітних та НБВ.

Ключові слова: вагітність, блювання вагітних, надмірне блювання вагітних, кетонурія, кетоз, шкала PUQE-24, зневоднення, акупунктура, енцефалопатія Верніке, імбир, гіпнотерапія, перинатальна патологія, ентодермальний рак, гіпотиреоз, трофобластична хвороба.

The evidence bases of etiopathophysiology and preventive clinical management of nausea and vomiting in pregnancy

V. I. Medved, S. I. Zhuk, D. H. Konkov, S. K. Litvinov, O. L. Ocheretna

Nausea and vomiting, or early toxicosis, is a common disorder during pregnancy, affecting up to 80% of pregnant women. The severe form is known as excessive vomiting of pregnancy – hyperemesis gravidarum (HG) and is a debilitating and potentially life-threatening illness during pregnancy which is characterized by persistent nausea and/or vomiting, weight loss, malnutrition and dehydration, increases the risk of adverse maternal and perinatal outcomes.

Without the methodical intervention of experienced clinicians, life-threatening complications can develop. Effective prevention and treatment strategies for HG require an understanding of both pathophysiological and psychosocial factors, awareness of potential risks and complications, and proactive assessment and treatment methods using innovative clinical tools. HG is characterized by dehydration, electrolyte and metabolic imbalance, as well as nutritional deficiency, which can lead to hospitalization. The severity of nausea and vomiting during pregnancy can be assessed using the Unique Gestational Vomiting Qualification (scale PUQE-24), which has been shown to be a relatively accurate assessment of the patient's lifestyle, including hours of sleep.

For high-quality differential diagnosis, a focused anamnesis collection and examination are necessary, since the diagnosis of this condition is mainly determined clinically. Laboratory tests are useful tools for evaluating complications such as electrolyte or metabolic imbalances or kidney damage. In addition, they help to determine the etiology in refractory cases.

Hypotheses that contribute to the understanding of the pathogenesis of HG have been based on associations that are causal, sequential, or coincidental. Much efforts are needed to precisely establish these relationships in well-designed studies. HG is the most common indication for hospitalization in the first half of pregnancy. Numerous nutrient deficiencies have been identified, such as thiamine deficiency, which can lead to Wernicke's encephalopathy, vitamin K deficiency, and severe hypokalemia.

It is noteworthy that, in addition to the above-mentioned physical complications, HG is also associated with psychological adverse consequences. Although it has been associated with serious complications, little is known about its prognostic factors. The purpose of this systematic review was to find and critically evaluate studies that determined the priority areas of clinical management of vomiting in pregnant women, based on the differentiation and pathophysiological component, the analysis of the safety profile of non-pharmacological agents to prevent the development of the above-mentioned gestational pathology, and the clarification of an effective strategy of interprofessional teams to improve care coordination and outcomes in pregnant women with nausea and vomiting.

A systematic data search was carried out in the databases MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews and Database of Abstracts of Reviews of Effects and publications in professional publications of Ukraine for 2010–2023.

The main result was the prediction of the occurrence of vomiting in pregnant women and HG, the effectiveness of preventive intervention, the reduction or cessation of nausea/vomiting; the number of episodes of vomiting; duration of hospitalization. Secondary outcomes included other parameters of preventive strategy effectiveness, adverse maternal/fetal/neonatal outcomes, quality of life measures, and economic costs. Preventive measures: ginger, acupressure/acupuncture, diet, hypnotherapy. The economic evaluation of prevention strategies also took into account perinatal outcomes. Therapeutic strategies, primarily infusion therapy, will be reviewed and analyzed by us in the following review.

The results of evidence-based medicine presented in the reviews can be used in the creation of a clinical guideline, protocol, consensus or clinical recommendations regarding the clinical management of nausea, vomiting of pregnancy and HG.

Keywords: pregnancy, vomiting of pregnancy, hyperemesis gravidarum, ketonuria, ketosis, scale PUQE-24, dehydration, acupuncture, Wernicke's encephalopathy, ginger, hypnotherapy, perinatal pathology, endodermal cancer, hypothyroidism, trophoblastic disease.

Нудоту та блювання під час вагітності, або ранній токсикоз (РТ), діагностують у 80,0% вагітних. РТ характеризується різним ступенем тяжкості симптомів, які зазвичай виникають на 5–6-у тижні вагітності, і в більшості випадків зникають до кінця I триместра [1–3]. До 90,0% вагітних здебільшого відчують нудоту.

Інші дослідження зазначають, що приблизно від 27,0 до 30,0% жінок відчують лише нудоту, тоді як блювання може спостерігатися у 28–52,0% усіх вагітностей. Проте для більшості з них достатньо превентивного лікування для запобігання переходу звичайного РТ у тяжкий варіант патології і надмірне блювання вагітних (НБВ), яке уражає 0,6–3,2% жінок [35].

Немає загально визнаного моменту, від якого нудота та блювання вагітних переходить у НБВ. Останнє асоціюється з різноманітними метаболічними порушеннями, такими, як вуглеводне виснаження, зневоднення або електролітний дисбаланс [78]. Окрім цього, тяжкі симптоми НБВ зумовлюють серйозне психосоціальне навантаження, що призводить до депресії, тривожності та навіть до термінації вагітності. РТ та НБВ є найпо-

ширенішим показанням до госпіталізації у першій половині вагітності та у якості причини госпіталізації під час вагітності поступається лише передчасним пологам.

Клінічно НБВ є діагнозом виключення, що характеризується тривалою та тяжкою нудотою і блюванням, зневодненням, кетонурією та/або кетонемією, втратою понад 5% маси тіла. Немає єдиних загальноприйнятих діагностичних критеріїв цього стану, але, як правило, вони визначаються ступенем тяжкості/тривалості нудоти та блювання. Слід підкреслити роль міждисциплінарної команди у профілактиці та лікуванні НБВ.

Незважаючи на те що РТ та НБВ є поширеними проблемами у вагітних, досліджень, сфокусованих на патогенезі, бракує. Причина може полягати у тому, що РТ часто вважається нормальним й самообмежувальним станом, але тягар РТ та НБВ значною мірою недооцінюється. Згідно з останніми дослідженнями, більшість клінічних випробувань та інших досліджень, пов'язаних з НБВ, підвищують обізнаність та підтримку вагітних, що є критично важливим для подальших зусиль щодо вирішення цієї проблеми [45].

Доведено, що НБВ негативно впливає на здоров'я та самопочуття жінки, яка страждає від втрати маси тіла, дефіциту харчування, ацидозу та кетонуриї, втоми, розчарування, образи і депресії. Ці жінки повідомляють про значне погіршення якості свого життя: нездатність піклуватися про себе, своїх дітей та сім'ю, працювати та спілкуватися. Ці симптоми інколи спонукають жінок розглядати питання про переривання вагітності або уникати наступної вагітності після НБВ [40].

У 1956 р. комісія, призначена Американськими фармацевтичними та хімічними радами, вперше визначила НБВ як рефрактерне блювання та групу розладів, включаючи зміни електролітного балансу, втрату маси тіла $\geq 5\%$, кетоз та кетонурию, неврологічні розлади, пошкодження печінки, крововиливи у сітківку та нирки.

Міжнародне консенсусне визначення НБВ (2019 р.) передбачає такі характеристики: симптоми починаються на ранніх термінах вагітності (до 16 тиж гестації); нудота та блювання, принаймні одне з яких сильне; неможливість нормально їсти та/або пити; значно обмежена повсякденна діяльність. Ознаки дегідратації (втрата маси тіла, дефіцит електролітів) вважаються визначальними для НБВ [21].

J. N. Robinson із співавторами (1998) повідомляли, що порушення харчування вагітної внаслідок НБВ може призвести до дефіциту вітаміну К, що своєю чергою може спричинити порушення згортання крові [67]. Крім того, НБВ потенційно пов'язане з багатьма серйозними ускладненнями, включаючи енцефалопатію Верніке (наслідок дефіциту вітаміну B_1), гостру печінкову та ниркову недостатність, розрив стравоходу, пневмоторакс, пізніше – прееклампсію, відшарування плаценти і затримку росту плода. Інші несприятливі наслідки включають передчасні пологи, малий для гестаційного віку плід, електролітні порушення, які можуть призвести до серцевої аритмії, нервово-м'язові та ниркові ускладнення, тиреотоксикоз та навіть смерть жінки [9, 21, 45].

Наведені в огляді дослідження виявили докази того, що деякі методи профілактики (імбир, точковий масаж, дієта, голкорексфлексотерапія, гіпноз) були кращими, ніж плацебо, у разі наявності помірних симптомів нудоти та блювання під час вагітності, але є небагато даних, або контрарверсійні думки, щодо ефективності лікування РТ та НБВ [3, 35, 47, 49, 74].

Отже, представлений тут огляд літератури має на меті:

- визначити пріоритетні напрямки клінічного менеджменту блювання вагітних, виходячи з диференціації та патофізіологічної складової,
- провести оцінювання профілю безпеки нефармакологічних засобів, що використовуються для профілактики даної гестаційної патології та її ускладнень,
- навести ефективні стратегії міжпрофесійної команди для покращення якості догляду за вагітними із нудотою та блюванням і, в остаточному підсумку, материнських та перинатальних результатів вагітності.

Джерела даних. Рандомізовані контрольовані дослідження були виявлені шляхом пошуку в електронних базах даних MEDLINE, EMBASE, Кумулятивний індекс суміжної медичної літератури, Кокранівський

центральный реестр контрольованих випробувань, база даних суміжної та додаткової медицини, наукове цитування Index, Social Sciences Citation Index, Scopus, Conference Proceedings Index, NHS Economic Evaluation Database, Health Economic Evaluations Database, China National Knowledge Infrastructure, Cochrane Database of Systematic Reviews і Database of Abstracts of Reviews of Effects та публікації у фахових виданнях України. Проводили пошук з початку 2010 р. до лютого 2023 р. Акушерські розділи були перевірені вручну, як і веб-сайти відповідних організацій.

Методологія огляду. Основним критерієм, що його враховували у знайдених джерелах, була ефективність превентивного втручання, визначена динамічною тяжкістю загального стану, зменшенням кількості епізодів або тривалості нудоти/блювання; припиненням блювання; кількістю днів госпіталізації. Вторинні результати включали такі показники ефективності втручання, як несприятливі результати для матері/плода/новонародженого, якість життя та економічні витрати. Профілактичні заходи включали: імбир, точковий масаж/голковколювання, дієта, гіпноотерапія. Економічна оцінка стратегій профілактики враховувала перинатальні результати.

Консенсус усіх авторів був використаний для прийняття остаточного рішення під час вибору рекомендацій. Будь-який конфлікт, який виникав, вирішувався після обговорення з усіма авторами.

Етіологія та патофізіологія НБВ

Існують фактори ризику РТ та НБВ під час вагітності. Деякі дослідники відзначають, що захворюваність на НБВ була на 40% вищою у жінок віком до 20 років, жінок, які народжували вперше, жінок з освітою <12 років, некурців та жінок із ожирінням. Деякі суперечливі чинники, такі, як сімейний дохід, паритет і використання оральних контрацептивів до вагітності, також можуть бути пов'язані з тяжкістю ступеня НБВ [45]. Повідомлялося, що частота НБВ у I триместрі багатоплідної вагітності вище порівняно з одноплідними вагітностями [19].

Збільшення маси плаценти в умовах молярної або багатоплідної вагітності асоціюється з вищим ризиком виникнення НБВ. Крім того, жінки з нудотою та блюванням поза вагітністю через вживання препаратів, що містять естроген, мають порушення координації або мігрені в анамнезі, піддаються більшому ризику виникнення нудоти та блювання під час вагітності. Деякі дослідження також свідчать про вищий ризик НБВ у жінок, які мають родичів першого ступеня, наприклад, мати або сестра, що страждали на гіперемезис вагітних.

Хоріонний гонадотропін людини (ХГЛ) є гормоном вагітних, що виділяється клітинним шаром плацентарного цитотрофобласта та пов'язаний із ростом плода і різними функціями плаценти, матки та плода [30]. ХГЛ вважається важливим фактором у патогенезі НБВ. Така думка, в основному, ґрунтується на збігу піків вироблення ХГЛ та симптомів НБВ на 12 та 14 тиж вагітності [11].

Проспективні дослідження повідомили, що рівень ХГЛ у сироватці крові був значно вищий у пацієток із НБВ, ніж за звичайного РТ. Припускають, що ХГЛ може провокувати розвиток НБВ шляхом стимулю-

вального впливу на гіперсекрецію у верхніх відділах травного тракту. Проте слід обережно ставитися до наявності причинно-наслідкового зв'язку, тому що насправді роль ХГЛ у патогенезі НБВ досі не з'ясована, а крім того, інші стани з високим рівнем ХГЛ, наприклад хоріокарцинома, не проявляються блюванням, і деякі вагітні з високим рівнем ХГЛ у сироватці крові не скаржаться на блювання [23].

Дослідники виявили, що у деяких пацієток є мутація у позаклітинному домені рецепторів, що робить їх чутливими навіть до нормального рівня ХГЛ у сироватці крові [68]. Крім того, з'ясовано, що високі рівні ХГЛ пов'язані із затримкою росту плода та передчасними пологами, тоді як РТ та НБВ, ймовірно, справляють протективний ефект щодо передчасних пологів. Це робить малоімовірним те, що ХГЛ є єдиним фактором, який сприяє патогенезу НБВ [82]. Спеціальні генетичні дослідження не знайшли доказів зв'язку НБВ з ХГЛ або його рецептором [64].

Рівень естрадіолу підвищується на початку гестації та знижується пізніше, віддзеркалюючи типовий перебіг нудоти та блювання під час вагітності. Одне дослідження повідомило про позитивний зв'язок між нудотою та блюванням та рівнем естрогенів у сироватці крові матері [74]. Вважається, що підвищений вміст стероїдного гормону у сироватці крові спричинює зниження моторики кишечника та спорожнення шлунка, що своєю чергою змінює рН травного тракту та стимулює розвиток субклінічної інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Однак в огляді, який включає 17 досліджень, виявлено, що лише п'ять з них продемонстрували позитивну кореляцію між РТ та концентрацією естрогенів [26]. Крім того, час піку вмісту естрогену та НБВ не узгоджується – РТ та НБВ досягають піку у I триместрі, тоді як рівень естрогену досягає максимуму у III триместрі [45]. З огляду на те, що потенційна роль естрогену, за даними якісно проведених досліджень, суперечлива, напевно чи він відіграє роль в етіології НБВ.

Клініцистам добре відома висока функціональність жовтого тіла у I триместрі, що пов'язана із високим рівнем прогестерону, тому вони постулюють зв'язок між високим рівнем прогестерону та НБВ [23]. Цей факт можна пояснити дією прогестерону на сфінктери, зокрема розслабленням нижнього сфінктера стравоходу [23, 80]. Однак М. F. Verberg із співавторами згадували, що деякі ятрогенні процеси підвищують рівень прогестерону, але не призводять до підвищення частоти НБВ, наприклад, вагітність, під час якої прогестерон вводять для підтримки лютеїнової фази, або вагітність із кількома жовтими тілами, яка настала шляхом контрольованої стимуляції яєчників. Це свідчить про те, що високий рівень прогестерону (ендогенного чи екзогенного) як такий може не спричинювати НБВ [80].

Але ген рецептора прогестерону було пов'язано з виникненням НБВ у загальногеномному дослідженні асоціації та дослідженні реплікації, яке надає докази того, що сигнальний шлях прогестерону може бути пов'язаний з НБВ без аномальних рівнів самого гормону [20]. Необхідно провести більше порівняльних і молекулярних досліджень, щоб визначити роль прогестерону у генезі РТ та НБВ.

Серотонін відіграє власну роль у патогенезі блювання через вплив на ЦНС і травний тракт. Хоча А. Borgeat із співавторами виявили, що вагітні з РТ та НБВ не мають високих рівнів серотоніну у сироватці крові, роль антисеротонінових препаратів у блюванні, спричиненому хіміотерапією, та їхня ефективність при НБВ є двома переконливими доказовими фактами, які підтверджують цей зв'язок [10].

На ранніх термінах вагітності фізіологічна стимуляція щитоподібної залози іноді призводить до транзиторного тиреотоксикозу. Біохімічний гіпертиреоз (підвищений рівень вільного тироксину та/або пригнічений тиреотропний гормон) був діагностований у 66,0% пацієток із НБВ. Гормони щитоподібної залози можуть відігравати посередницьку роль у багатьох складних механізмах, необхідні подальші дослідження, щоб вивчити їх.

Аномальний функціональний тест щитоподібної залози не вимагає лікування тиреостатичними препаратами та зникає у міру зменшення гіперемезису. Справжній тиреотоксикоз може проявлятися на ранніх термінах вагітності. Дискримінаційні ознаки, що дозволяють відрізнити це від гестаційного гіпертиреозу, включають наявність тремору, екзофтальму, зоба з бруїтом та тиреостимулюючих антитіл [35]. R. Wilson із співавторами припустили, що високий рівень гормонів щитоподібної залози, антитіла до щитоподібної залози та високий вміст ХГЛ не можуть бути причиною блювання [83].

Деякі дослідники розглядають TNF- α як фактор патогенезу НБВ. У сироватці крові вагітних із наведеною патологією було виявлено підвищені концентрації вільної ДНК у клітинах плода, що призводило до гіперактивної імунної відповіді та пошкодження трофобласта у матері. Існує припущення, що саме гіперактивована імунна система матері зумовлює НБВ [75]. TNF- α може впливати на клітини трофобласта під час ранньої вагітності, щоб зменшити секрецію ХГЛ [45].

На сьогодні неясно, чи є високі рівні TNF- α у пацієток з НБВ причиною або наслідком надмірного блювання. Однак оскільки НБВ є самообмежувальним станом, підвищення цих, здавалося б, випадкових імунних факторів може бути ланкою компенсаторної відповіді, яка обмежує її прогресування. Додаткові дослідження навряд чи дозволять вирішити ці проблеми, а ресурси, призначені для з'ясування етіології, краще зосередити на іншому [80].

Відомо, що під час вагітності нижній сфінктер стравоходу розслабляється через підвищення рівнів естрогену та прогестерону. Це призводить до почастішання симптомів гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) під час вагітності. Слід нагадати, що одним із симптомів ГЕР є нудота. Дослідження, що вивчають зв'язок між ГЕР та блюванням під час вагітності, повідомляють про суперечливі результати [35].

Було виявлено, що більшість вагітних з НБВ є серопозитивними щодо інфекції *H. pylori*, тоді як не існує зв'язку між серопозитивністю щодо інфекції *H. pylori* та тривалістю симптомів НБВ. У 2018 р. А. Гоумен із співавторами встановили, що НБВ може призводити до значного збільшення окисного навантаження та де-

якого зниження антиоксидантної здатності слини. Це може бути результатом інфекції *H. pylori*, й таку інфекцію частіше діагностували у жінок із поганою гігієною ротової порожнини. Загалом інфекція *H. pylori* може посилити симптоми РТ або НБВ, але з досліджень незрозуміло, чи може ерадикація *H. pylori* до вагітності істотно знизити ризик виникнення НБВ [27].

Вагітні з психологічними розладами схильні до несприятливих наслідків для здоров'я, включаючи РТ та НБВ [59]. На сьогодні у 17 дослідженнях виявлено, що несприятливі психологічні фактори пов'язані з даною патологією вагітності. Можливі несприятливі психологічні фактори включали депресію, тривожність, розлади настрою та стрес. Було встановлено закономірність, за якою жінки з блюванням під час вагітності відчували значне покращання загального стану після депресії, тривожності та стресу. До III триместра рівень психологічного стресу у жінок, які мали НБВ, був навіть нижчим, ніж у контрольній групі. Це спостереження свідчило про те, що значна частина психологічного дистресу НБВ є самообмеженою [31].

Продемонстровано підвищений ризик гіперемезису вагітних серед жінок, члени родини яких також мали гіперемезис вагітних. Два гени – GDF15 та IGFBP7 – потенційно пов'язані з розвитком гіперемезису вагітних [35]. Наявність НБВ в анамнезі асоційована з підвищеним ризиком рецидиву під час наступних вагітностей, що важливо для оцінювання ризику, консультування пацієнток та лікування.

Крім того, визначають кілька факторів, які можуть змінювати ризик рецидиву НБВ, включаючи термін вагітності на момент встановлення діагнозу і тяжкість захворювання під час першої вагітності. Ризик рецидиву був значно вищий під час другої вагітності для пацієнток, у яких перша вагітність призвела до пологів на 32–36-у тижнях та ≥ 37 тиж вагітності [23].

Відповідно до попереднього аналізу Д. Г. Конькова [2016], до факторів ризику виникнення надмірного блювання у вагітних належать:

- зниження маси тіла напередодні вагітності;
- попередня вагітність, що ускладнилася міхуровим заносом (ВР 3,3; 95% ДІ: 1,6–6,8);
- друга вагітність (ВР 26,4; 95% ДІ: 24,2–28,7);
- гіпертиреоз (ВР 4,5; 95% ДІ: 1,8–11,1);
- цукровий діабет (ВР 2,6; 95% ДІ: 1,5–4,7);
- психічні розлади та захворювання (ВР 4,1; 95% ДІ: 3,0–5,7);
- шлунково-кишкові розлади (ВР 1,5; 95% ДІ: 1,8–3,6);
- інфекція *H. pylori* (ВР 3,32; 95% ДІ: 2,25–4,90);
- бронхіальна астма (ВР 1,5; 95% ДІ: 1,2–1,9).

Також простежувався певний асоціативний зв'язок між розвитком НБВ та багатоплідністю; пієлонефритом та іншою інфекцією сечовивідних шляхів; депресією або тривожністю; незапланованою вагітністю; надмірною масою тіла; молодим віком; обтяженим алергологічним анамнезом; обмежувальною дієтою (наприклад, виключення лактози, вегетаріанство або дефіцит поживних речовин); фінансовим та іншим ситуативним стресом; культурною ізоляцією, віддаленням від країни походження та від чоловіка або сім'ї [1].

Диференціальний діагноз

Діагноз РТ та НБВ є клінічним та переважно діагнозом виключення. Перелік можливих діагнозів у пацієнток із подібними симптомами досить великий. Відповідно до клінічної настанови Morgannwg University (2022) та огляду S. A. Lowe та співавторів (2022), захворювання, які мають бути виключені у процесі диференціальної діагностики, такі [49, 85].

- синдром подразненого кишечника;
- гепатит;
- порушення обміну речовин (наприклад, діабетичний кетоацидоз, порфірія, хвороба Аддісона);
- рефлюкс-езофагіт;
- гастрит;
- запальні захворювання кишечника;
- холелітіаз;
- гастроезофагеальний рефлюкс;
- доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія;
- виразкова хвороба;
- гормонозалежна пухлина гіпофіза;
- апендицит;
- гіперпаратиреоз;
- гіпертиреоз;
- перекрут кістки яєчника;
- пієлонефрит;
- малярія;
- непрохідність кишечника;
- вестибулярна дисфункція.

Інші акушерські проблеми у I триместрі включають позаматкову вагітність, яка, швидше за все, включає біль у животі, синкопе або вагінальні кровотечі, що також може бути оцінено за допомогою акушерського ультразвуку та рівня бета-ХГЛ.

Поява нудоти та блювання через дев'ять тижнів має викликати занепокоєння щодо альтернативних діагнозів. Прееклампсія, HELLP (гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів і низький рівень тромбоцитів) та гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності зазвичай з'являються наприкінці II або III триместра вагітності. Неакушерські причини нудоти та блювання також можуть виникати під час вагітності, і їх слід завжди ураховувати, пам'ятаючи, що вагітні пацієнтки мають більш високий ризик згорання крові; отже, діагнози, які призводять до ішемії або утворення тромбу, можуть бути більш поширеними під час вагітності.

Слід враховувати такі шлунково-кишкові причини, як гастроентерит, непрохідність тонкої кишки, гастропарез, виразкова хвороба, холецистит, панкреатит, гепатит та апендицит. Пієлонефрит, інфекції сечовивідних шляхів, камені у нирках та перекрут яєчників також можуть включати блювання. Метаболічні порушення, такі, як діабетичний кетоацидоз, гіпертиреоз й гіперпаратиреоз, можуть мати схожі симптоми. Неврологічні розлади, такі, як мігрень, внутрішньочерепний крововилив, псевдопухлина головного мозку та тромбоз венозних синусів, також можуть спричинювати блювання, але, ймовірно, супроводжуватимуться головним болем або неврологічним дефіцитом. Психіатричні розлади, такі, як тривожність і депресія, також можуть призвести до блювання, токсичного проковтування та ішемії міокарда [35].

Тривале вживання канабісу може сприяти виникненню циклічного блювання, відомого як синдром канабіноїдної гіперемезії (СКГ) [5]. Опис цього синдрому є відносно недавнім, а сам СКГ все ще недостатньо вивченим або належним чином визнаним [63, 69]. СКГ є періодичним синдромом, насамперед серед деяких регулярних споживачів канабісу з високою частотою та дозою, і має три фази:

1) продромальна – симптоми включають нудоту, особливо рано-вранці, біль у животі та страх перед блюванням, але режим харчування нормальний;

2) гіпереметична – симптоми включають інтенсивне, постійне, рецидивне або циклічне блювання, яке часто супроводжується зневодненням; наслідки тривають у більшості випадків 1–2 дні, але іноді до 7–10 днів;

3) одужання – повне зникнення симптомів і повернення до нормальної харчової поведінки [24].

До 2015 р. СКГ, який вважали відносно рідкісним, діагностували приблизно у 6% пацієток, які звернулися до відділення невідкладної допомоги з повторним блюванням. Однак кількість діагностованих випадків зростає у країнах з легалізованим вживанням канабісу через значну подібність між симптомами у продромальній фазі та поширеною «ранковою нудотою», відносно низьку поширеність НБВ та небажання вагітних повідомляти про вживання канабісу. Саме тому СКГ можна легко сплутати з нудотою та блюванням іншої етіології, гіперемезисом та синдромом циклічного блювання [41].

Слушними є рекомендації інших клініцистів та дослідників стосовно того, що СКГ слід розглядати у диференціальному аналізі випадків атипової або резистентної НБВ [41]. На сьогодні СКГ включено до рекомендованої американською спільнотою акушерів-гінекологів диференціальної діагностики НБВ як «Різні стани: токсичність або непереносимість лікарських засобів» [32, 33].

Скринінг на ранніх термінах вагітності на вживання канабісу має бути запроваджений та проведений у

спосіб, що базується на доказах, без засудження, пояснюючи, що лікарі знають про переконання людей щодо канабісу як природного протиблювотного засобу та парадоксальні ефекти, які відчувають вагітні. Крім того, якщо симптоми можуть бути частково спричинені вживанням канабісу, ефективне лікування буде дещо іншим. Для вагітних доступні дійсні інструменти скринінгу з доброю чутливістю та відповідною прогностичною цінністю, якщо потрібні стандартизовані інструменти [16].

Класифікація та діагностичні тести

Критерії для діагностики включають блювання, яке спричиняє значне зневоднення (про що свідчить кетонурія або порушення електролітного балансу) і втрату маси тіла (найчастішим маркером для цього є втрата щонайменше 5% маси тіла пацієнтки до вагітності) в умовах вагітності, без будь-якої іншої основної патологічної причини блювання. Значна чутливість живота, органів малого таза або вагінальна кровотеча повинні спонукати до обстеження для встановлення альтернативних діагнозів.

Клінічна кваліфікація РТ та НБВ достатньо умовна та суб'єктивна, складна в інтерпретації та може обмежено використовуватися на практиці (табл. 1).

Модифікована шкала PUQE-24 була розроблена для застосування під час вагітності, що дозволяє оцінити ступінь тяжкості РТ та НБВ. Саме на підставі оцінки за шкалою PUQE-24, у якій враховуються три параметри – нудота, блювання та блювотні позиви, відбувається подальше надання допомоги (табл. 2). Ця шкала може бути використана і для оцінювання стану пацієнта у динаміці при проведенні лікування.

Відповідно до клінічної настанови Австралійської спільноти акушерів-гінекологів, нудота, блювання та/або позиви до блювання, що спричинені вагітністю, із появою симптомів у I триместрі без альтернативного діагнозу за шкалою PUQE-24 поділяються за ступенем

Таблиця 1

Клінічна класифікація блювання вагітних [1]

Симптом	Ступінь тяжкості блювання		
	Легкий	Помірний	Тяжкий
Частота блювання на добу	3–5 разів	6–10 разів	11-15 разів та частіше
Частота пульсу, за 1 хв	80–90	90–100	> 100
Систолічний АТ, мм рт.ст.	120-110	110–100	< 100
Зниження маси тіла на тиждень, кг	1–3 (до 5% вихідної маси)	3–5 (1–1,5 кг на тиждень, 6-10% вихідної маси)	Понад 5 кг (2–3 кг на тиждень, >10% вихідної маси)
Підвищення температури тіла до субфебрильних показників	Відсутнє	Спостерігається рідко	Спостерігається часто (у 35% хворих)
Жовтяничність склер і шкірних покривів	Відсутня	У 5–7% хворих	У 20–30% хворих
Гіпербілірубінемія	Відсутня	21–40 мкмоль/л	21–60 мкмоль/л
Сухість шкірних покривів	+	++	+++
Випорожнення	Щодня	Раз на 2–3 доби	Затримка випорожнення
Діурез, мл	>800	800-700	< 700
Кетонурія	-/+	+, ++, +++ (періодично у 20-30% пацієток)	+++ , ++++ (у 70–100% пацієток)

Примітка. +, ++, +++ – Ступінь вираженості симптомів.

Модифікована шкала оцінки вираженості нудоти та блювання у вагітних PUQE-24 [84]

Як довго Ви відчували нудоту, неприємні відчуття чи біль у шлунку протягом останніх 24 год?				
Не було	≥ 1 год	2–3 год	4–6 год	> 6 год
1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
Чи було у Вас блювання та скільки разів протягом останніх 24 год?				
Не було	1–2 рази	3–4 рази	5–6 разів	> 6 разів
1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
Скільки разів у Вас були позиви, які не призвели до блювання?				
Не було	1–2 рази	3–4 рази	5–6 разів	> 6 разів
1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
Інтерпретація: легкий ступінь – ≤ 6 балів; помірний ступінь – 7–12 балів; тяжкий ступінь – ≥ 13 балів.				

тяжкості на: легкий = 4–6 балів; середній = 7–12 балів і тяжкий ≥ 13 [48].

Пацієнтки з легкою та помірною нудотою і блюванням під час вагітності (показник за шкалою PUQE-24 ≤ 12), у яких симптоми не є підозрілими щодо НБВ чи іншого діагнозу, не потребують дообстеження. Збір анамнезу та фізикальне обстеження мають бути спрямовані на визначення альтернативних діагнозів. Фізичне обстеження повинно включати оцінювання температури тіла, маси тіла, пальпацію живота на чутливість та ознаки перитонізму, а також ригідності шиї та ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску, якщо анамнез свідчить про причину симптомів з боку центральної нервової системи.

Ознаки, що підтверджують діагноз дегідратації, включають зниження тургору шкіри, сухість слизових оболонок, зменшення виділення сечі, зниження концентрації сечі та постуральне зниження артеріального тиску [48]. Оцінювання повинно включати аналіз сечі для перевірки кетонурії та питомої ваги на додаток до загального аналізу крові та вмісту електролітів.

Підвищення рівня гемоглобіну або гематокриту може бути наслідком гемокоцентрації на тлі зневоднення. Значне зневоднення може призвести до гострого ураження нирок, про що свідчать підвищення рівня креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові та зниження клубочкової фільтрації. На рівень калію, кальцію, магнію, натрію та бікарбонату можуть вплинути тривалі напади блювання та зменшене пероральне споживання рідини. Тести щитоподібної залози, ліпази та функції печінки також можуть бути завершені для визначення альтернативних діагнозів [35].

У жінок із тяжкою формою РТ (показник за шкалою PUQE-24 ≥ 13) або підозрою на НБВ при першому зверненні слід провести такі дослідження:

1. Натрій, калій, хлорид, бікарбонат, магній, сечовина та креатинін сироватки крові
2. Білірубін, аланінтрансаміназа, аспартатаміно-трансфераза, альбумін
3. Акушерське УЗД для виключення багатоплідної вагітності або гестаційної трофобластичної хвороби
4. Тести для виключення альтернативних діагнозів (сироватковий показник ХГЛ у якості вихідного,

якщо міхуровий занос запідозрений на УЗД, та ін.), якщо це зазначено

5. Тиреотропний гормон (ТТГ), якщо показано [38].

Електроліти та функція нирок

Вагітні з НБВ часто мають гіпонатріємію, гіпокаліємію, гіпохлоремію, гіпомагніємію та низький рівень сечовини у сироватці крові з метаболічним гіпохлоремічним алкалозом. За тяжкого перебігу може розвинути метаболічна ацидемія [15, 66]. Підвищення рівня креатиніну сироватки (>70 мкмоль/л) свідчить про значне зневоднення. Рідко може виникнути голодний кетоацидоз, що призводить до значного метаболічного порушення.

- Пацієнткам, які не потребують госпіталізації або лікування інфузійної терапії, рівень електролітів слід повторно вимірювати, лише якщо їхній стан погіршується.
- Для жінок, які потребують повторної інфузійної терапії або госпіталізації, рівень електролітів слід вимірювати щодня або рідше, якщо він стабільний після початку терапії.
- Кальцій (Ca) – гіперкальціємія є рідкісною, але потенційно виліковною причиною блювання.
- Жінкам з цукровим діабетом або іншими серйозними захворюваннями потрібен більш частий контроль рівня електролітів (принаймні щодня).

Функціональні проби печінки

- Рівні печінкових ферментів підвищені у 15–50% пацієнток із НБВ, але, як правило, вони менш ніж у чотири рази перевищують верхню межу норми [25].
- Дисфункція печінки найчастіше включає легке або помірне підвищення рівнів трансаміназ (>дво-, трилокального референсного діапазону для вагітності), однак підвищений рівень білірубину також може спостерігатися, хоча він нижчий зазвичай [25].
- Дисфункція печінки, як правило, швидко усувається із полегшенням симптомів РТ та НБВ [48].
- Якщо дисфункція печінкових ферментів у 4 рази перевищує верхню межу норми для вагітності, слід розглянути можливість проведення подальших досліджень.

Дослідження функції щитоподібної залози

- Жінки з РТ, які не відповідають діагностичним критеріям НБВ, не потребують вимірювання ТТГ.
- ТТГ слід вимірювати у жінок із рефрактерним до лікування РТ чи НБВ або із більш легкими симптомами, які мають ознаки та/або симптоми тиреотоксикозу.

Апаратні дослідження

- Необхідно виконати для діагностики для виключення багатоплідної вагітності, позаматкової вагітності та гестаційної трофобластичної хвороби ультразвукове акушерське обстеження, якщо це ще не було зроблено раніше.
- Магнітно-резонансна томографія може бути використана для оцінювання альтернативних діагнозів, таких, як гормонзалежна пухлина гіпофіза [35, 49].

Тактика медичного персоналу та нефармакологічна профілактика

Ранній токсикоз є настільки поширеною проблемою на ранніх термінах вагітності, що всі клінічні фахівці, включаючи акушерок, лікарів загальної практики, а також акушерів-гінекологів, повинні бути добре підготовлені для догляду за більшістю жінок із легкими або помірними симптомами (оцінка за PUQE-24 < 12 балів). Жінки часто звертаються й до фармацевтів – вони також можуть бути важливим джерелом інформації та порад щодо превентивного лікування [49].

Ретельний збір анамнезу у жінок із підозрюваною або підтвердженою РТ та НБВ повинен включати стан вагітності, передбачуваний термін вагітності, історію ускладнень під час попередніх вагітностей, частоту та тяжкість нудоти і блювання, будь-які втручання, зроблені для лікування їхніх симптомів, та результати спроб втручань. Фізичне обстеження повинно включати визначення показників артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, сухості слизових оболонок, наповнення капілярів та тургору шкіри. Слід виміряти масу тіла пацієнтки для порівняння із попередньою та майбутньою масою тіла [35].

Одне дослідження цінності професійної підтримки (включаючи індивідуальну медико-санітарну освіту шляхом надання інформаційного буклета і телефонних дзвінків для підтримки) для жінок з РТ та НБВ продемонструвало зменшення тяжкості симптомів та дистресу і значне покращення якості життя ($p < 0,05$) [46]. Незважаючи на те що не було суттєвої різниці між двома групами щодо збільшення маси тіла на 4-у тижні гестації, уважний емпатичний догляд є важливим аспектом цілісного лікування.

Клінічне обстеження та догляд за жінками з тяжким РТ або НБВ (балів за шкалою PUQE-24 ≥ 13) повинні здійснюватися клініцистами, які мають досвід розпізнавання ознак та симптомів НБВ, а також ефективного лікування цього стану. Ці клініцисти мають бути визначені у кожному лікувальному закладі, де здійснюється догляд за вагітними. Залежно від місцевих ресурсів це може бути акушер, лікар (терапевт, лікар невідкладної допомоги чи гастроентеролог) або лікар загальної практики [48].

Доцільно також проконсультуватися з дієтологом для всіх жінок, які потребують стаціонарного лікування, а також для жінок із тривалими симптомами РТ, особливо якщо є ознаки недостатнього або неповноцінного харчування. Через дефіцит ресурсів доступ до досвідченого клініциста може бути обмежений, тому слід звернутись до досвідчених практикуючих лікарів через відповідний шлях направлення (наприклад до пологового будинку третього рівня) або за допомогою телемедицини [48].

Більшість жінок із показником за шкалою PUQE-24 < 13 можна лікувати амбулаторно. У жінок із тяжким РТ або НБВ (оцінка за шкалою PUQE-24 ≥ 13) сама по собі медична допомога може бути недостатньою. Жінки з цукровим діабетом 1-го типу та іншими захворюваннями високого ризику (наприклад синдромом короткої кишки) або ті, що потребують безперервного вживання основних пероральних препаратів (наприклад, тяжка епілепсія, після трансплантації), повинні бути госпіталізовані принаймні для початкового лікування та до тих пір, поки їхній стан не стабілізується [66].

Там, де це можливо, амбулаторні заклади денного перебування та послуги стаціонару вдома слід використовувати для жінок, які потребують інфузійної терапії та парентерального введення протиблювотних засобів, якщо вони не можуть вживати їх орально в умовах амбулаторії [48]. Амбулаторні послуги з лікування РТ та НБВ забезпечують швидкий й простий доступ до жінок із вираженою симптоматикою, мають потенційну перевагу для самостійного звернення [37]. Можливість отримати доступ до амбулаторних послуг замість госпіталізації в стаціонар є корисною для мінімізації збоїв та збереження доброзичливої атмосфери у сім'ї.

Одне дослідження встановило, що амбулаторна медична допомога була пов'язана з полегшенням симптомів у 89% жінок. Характеристики тих, хто не отримав амбулаторного лікування у цьому дослідженні, включали вищий середній бал за PUQE-24 на початку амбулаторного лікування, більш ранній гестаційний вік на початку НБВ та потребу у додатковому парентеральному введенні рідини під час амбулаторного лікування [49].

Рандомізоване дослідження з участю 98 жінок із РТ продемонструвало, що амбулаторне денне лікування за протоколами з переходом на внутрішньовенне введення рідини та протиблювотну терапію, знизило частоту госпіталізації та було задовільним для жінок, зареєстрованих у програмі [55].

Подальший аналіз корисності витрат підтвердив економічну ефективність організації денного догляду порівняно зі стаціонарним лікуванням [49]. За відсутності доступу до стаціонарних амбулаторних закладів денного перебування та стаціонару вдома необхідно розглянути альтернативні варіанти надання допомоги. Це може включати: застосування парентеральної регідратаційної терапії та/або протиблювотних засобів у відділеннях невідкладної допомоги місцевої лікарні; центрах загальної практики/сімейної медицини; приватних інфузійних центрах [48].

Під час амбулаторного лікування жінкам потрібен регулярний огляд, принаймні кожні 1–2 тиж, їхнім провідним клініцистом для забезпечення належного коригування та оптимізації призначеної терапії. Амбулаторна допомога під керівництвом акушерки була пов'язана з меншою кількістю годин госпіталізації, ніж звичайна госпіталізація (середня різниця (MD) 33,20, 95% ДІ: від 46,91 до 19,49) без різниці у кількісній оцінці блювання та нудоти (PUQE-24), рішенням про переривання вагітності, частотою викидня, випадками діагностики малого для гестаційного віку плода [8].

Жінкам із тяжким НБВ амбулаторного лікування може бути недостатньо, може знадобитися госпіталізація. Нещодавнє дослідження задокументувало, що 38% жінок були госпіталізовані у середньому через 11,2 доби після надання допомоги амбулаторно [60]. Було визначено три фактори, які передбачають повторну госпіталізацію: гестаційний вік < 9 тиж, тривалість госпіталізації понад 2 доби та НБВ під час попередньої вагітності.

Стационарне лікування необхідно жінкам із:

- серйозними порушеннями рівня електролітів, наприклад калію < 3,0 ммоль/л;
- значним порушенням функції нирок або гострим ураженням нирок: креатинін > 90 ммоль/л;
- коморбідними захворюваннями, наприклад цукровий діабет 1-го типу, погано контрольована епілепсія, після трансплантації або вагітні пацієнтки, які потребують значної імуносупресії;
- Недостатнім харчуванням/перманентною значною втратою маси, незважаючи на лікування або дієту, кетоацидозом;
- супутніми захворюваннями, що потребують стаціонарного лікування, наприклад інфекція.

Виписка зі стаціонару буде показана, коли пацієнтка може отримувати пероральну фармакотерапію, пероральне харчування та переносить зволоження порожнини рота [48].

У всіх випадках клініцист повинен повідомити пацієнтці та її родині чітко задокументований план поточного лікування, включаючи деталі терапії, заходи щодо повторного клінічного оцінювання та заходи щодо постійного антенатального догляду [49].

Хоча блювання вагітних є поширеним явищем, не всі жінки звертаються по допомогу. Перехресне дослідження на підставі веб-анкети отримало відповіді від 9113 жінок з усієї Європи, Північної Америки та Австралії щодо частоти нудоти та факторів, пов'язаних з лікуванням РТ та НБВ [29]. Серед цих жінок 17,9% використовували «звичайні ліки», а 8,3% – лікарські трави. Серед австралійських респондентів показники становили 24,0% та 21,7% відповідно.

У нещодавньому австралійському дослідженні лише 39,0% жінок використовували різне лікування блювання вагітних, з яких 15,0% – фармакотерапію, причому більшість використовували безрецептурні методи лікування, такі, як вітамін В6, імбир та «природні засоби» [48].

У численних систематичних оглядах намагалися оцінити неоднорідні та обмежені докази високого рівня щодо ефективності та безпеки лікування РТ та

НБВ [8, 54, 57]. Під час оцінювання результату лікування, динаміки зникнення РТ і НБВ та подальшого впливу на перинатальні наслідки слід урахувати несприятливі реакції на лікування, включаючи розлад кишечника, гастроєзофагеальний рефлюкс, седацію, симптоми неконтрольованого сечовипускання, а також вагінальні кровотечі, біль у животі та викидень.

Оскільки нудота та блювання дуже поширені під час вагітності, запропоновано такі нефармакологічні профілактичні стратегії.

Відпочинок

Перший триместр вагітності часто пов'язаний із втомою, у той час, коли про вагітність часто не повідомляють публічно. У проспективному дослідженні за участю понад 7000 голландських жінок 44,0% з них описали щоденну втому, що було асоційовано із підвищенням частоти випадків нудоти під час вагітності [6]. Втручання для зменшення нудоти та втоми включають модифікацію режиму роботи, фізичні вправи, денний сон й більш раннє засинання увечері, однак даних щодо ефективності подібних методів недостатньо [13, 48].

Дієта

Незважаючи на те що великі обсерваційні дослідження продемонстрували зміну кількості та якості раціону жінок з РТ та НБВ, немає даних про те, чи є це ефективним [17]. Екологічне дослідження в 21 країні повідомило про вищий рівень нудоти та блювання при більшому споживанні м'яса, молока та яєць, а також низькому споживанні зернових та бобових [14]. Однак жодне з цих досліджень не оцінювало результати дієти до вагітності для порівняння. До вагітності дієта з більш високим добовим споживанням насичених жирів підвищувала частоту госпіталізації через випадки блювання вагітних в американських жінок [48]. Вживання вітамінів пов'язують зі зниженим ризиком виникнення блювання у вагітних пацієнток, особливо НБВ [36, 49].

Стандартні рекомендації включають більш часте споживання невеликих порцій їжі з низьким вмістом жиру, переважно у першій половині доби, уникання молочних продуктів та залізовмісних пігулок, запобігання впливу запахів, які зумовлюють нудоту, заміну пренатальних вітамінів пацієнтки лише на вживання фолієвої кислоти [12]. Одне з досліджень продемонструвало, що білкова їжа може вибірково зменшити нудоту та шлункову повільну аритмію у I триместрі вагітності [48].

За потреби слід розглянути використання імбиру (250 мг перорально 4 рази на день) [35]. Профілактична терапія із використанням імбиру є простим, доступним, зручним та ефективним методом лікування нудоти та блювання під час вагітності. Імбир стимулює рух травного тракту, відтік слини, жовчі та шлункової секреції. Екстракти імбиру не тільки пригнічують ріст деяких штамів *H. pylori*, але також було встановлено, що один із його компонентів має подібну активність до антагоніста 5-HT₃-ондансетрону щодо зменшення нудоти та блювання під час вагітності [51]. Безпечно використан-

ня 1000 мг імбиру на добу протягом 4 днів може полегшити симптоми нудоти та блювання у вагітних – цей ефект може бути зумовлений його антихолінергічними та антигістамінними властивостями [77].

У порівняльному дослідженні за участю 70 пацієнток Т. Vutyavanich із співавторами (2001) порівняли зміни ступеня нудоти між двома групами за допомогою точного тесту Фішера й продемонстрували, що імбир може ефективно полегшити тяжкість нудоти та блювання під час вагітності без значних побічних ефектів [81]. Крім того, F. Saberi із співавторами (2014) також встановили у контрольованому дослідженні, що імбир ефективно полегшує легку або помірну нудоту і блювання у вагітних у термінах до 16 тиж гестації [70].

У Кокранівському метабілізі R. C. Voelgel із співавторами (2018) повідомили, що використання імбиру для зменшення тяжкості нудоти та блювання протягом перших трьох місяців гестації було безпечним і кращим, ніж плацебо та піридоксин [8]. Проте Y. Hu із співавторами (2018) повідомили, що імбир може дещо зменшити вираженість загальних симптомів блювання вагітних, але він не мав значного впливу на блювання порівняно з плацебо [34].

Вражаючи те, що проведене опитування жінок із РТ та НБВ виявило, що 87% респонденток пробували імбир для полегшення симптомів, а 88% із них повідомили, що він був абсолютно неефективний; 51% респондентів поінформували, що їхні симптоми загострилися, а 82% – що вживання імбиру спричинило погіршення їхнього настрою, наприклад виникло почуття гніву, відсутності ефекту, ізоляції, провини та відчуття, що їх неправильно зрозуміли. Крім того, 79% жінок, яким медичний працівник рекомендував споживати імбир, повідомили, що це шкодить їхній довірі та впевненості у лікарі [18]. Тому необхідні додаткові дослідження, щоб продемонструвати ефективність імбиру в лікуванні нудоти та блювання під час вагітності.

Крім того, через відсутність досліджень безпеки при дозах >1000 мг/добу та через потенційну пригнічувальну дію на функцію тромбоцитів імбир не рекомендується вагітним, які отримують антикоагулянтну терапію [45].

Акупунктура/точковий масаж

В англійських журналах доступно дуже мало досліджень щодо використання традиційної акупунктури для лікування РТ та НБВ. Лише два дослідження порівнювали акупунктуру з фіктивним лікуванням, або лікуванням плацебо, і жодне не виявило клінічно значущого полегшення симптомів [48]. Про жодні серйозні побічні ефекти від використання акупунктури не повідомлялося.

Стимуляція точки Р6 (Nei guan) на зап'ястку тисячоліттями використовувалася акупунктуристами для лікування нудоти та блювання з різних причин. Акупресурні браслети зазвичай використовують жінки, які відчувають нудоту на ранніх термінах вагітності. Однак опублікований у 2015 р. Кокранівський огляд 6 досліджень, у яких порівнювали точковий масаж з плацебо, не виявив загального значного зменшення симптомів у жінок [54].

Нещодавно у малайзійському дослідженні порівняли дві групи з 60 жінок, які були госпіталізовані з приводу помірної гіперемезії. Їх було рандомізовано для носіння акупресурних пов'язок або плацебо-пов'язок мінімум 12 год на день протягом трьох днів [4]. Це дослідження продемонструвало значне покращення показника за шкалою PUQE-24 на 3-й день у тих, хто був рандомізований у групу лікування (середнє \pm стандартне відхилення: $4,40 \pm 0,63$ проти $7,10 \pm 1,61$; $p < 0,001$). Автори підкреслили важливість носіння акупресурної стрічки протягом мінімум 12 год на день. Цікаво, що більший відсоток жінок у групі плацебо були задоволені лікуванням (85%), ніж у групі лікування (72%; $p < 0,8$) [48].

Механізм точкового масажу РС-6 при РТ та НБВ неясний, більшість жінок і медичних працівників залишаються скептичними щодо його переваг. A. Heazell із співавторами (2006) відзначали, що точковий масаж Р6 не зменшує потреби у протиблювотних препаратах, кількості інфузій або середньої тривалості госпіталізації порівняно з плацебо [28].

C. Smith із співавторами (2002) провели контрольоване випробування з використанням традиційної акупунктури із застосуванням групи акупунктурних точок у середній та верхній частині живота, акупунктури РС-6 й без акупунктури, спостерігаючи за тяжкістю нудоти та часом блювання. Через 4 тиж вони виявили, що акупунктура РС-6 була більш ефективною для зменшення нудоти та блювання у жінок, ніж традиційна акупунктура або відсутність акупунктури [73].

Подібним чином K. Sridharan із співавторами (2020) також встановили, що акупунктура зменшує нудоту та блювання у вагітних [74]. Крім того, у порівняльному дослідженні за участю 90 пацієнток Z. N. Mao із співавторами (2009) виявили, що після 7 днів лікування загальна ефективність у групі акупунктури становила 96,7%, а експериментальні результати продемонстрували, що акупунктура була швидкою, очевидною та без побічних ефектів стратегією терапії блювання під час вагітності [52].

У метабілізі PROSPERO було включено 16 досліджень, які охоплювали 1043 вагітності. Порівняно зі звичайним лікуванням акупунктура мала значно вищу ефективність (ВШ 8,11; 95% ДІ: 5,29–12,43; $p < 0,00001$), коефіцієнт перетворення кетону у сечі (ВШ 1,36; 95% ДІ: 1,15–1,60; $p = 0,0003$), швидкість позбавлення від нудоти та блювання (ВШ 26,44; 95% ДІ: 3,54–197,31; $p = 0,001$) та відносно вищий рівень покращення споживання їжі (ВР 1,17; 95% ДІ: 1,01–1,36; $p = 0,04$). Застосування акупунктури також скоротило час госпіталізації та знизило частоту переривання вагітності і зменшило кількість побічних ефектів.

Тим не менш, не спостерігалось жодних статистичних варіацій у зменшенні інтенсивності нудоти, епізодів блювання та симптомів слабкості, зниженні частоти рецидивів і нормалізації рівня калію у сироватці крові [50]. Проте за відсутності високоякісних рандомізованих досліджень переваги акупунктури у лікуванні нудоти та блювання на ранніх термінах вагітності залишаються скептичними. Згідно з метабілізом С. Liu із співавторами (2022), ні акупунктура, ні акупресура не були ефективними у лікуванні жінок з нудотою та блюванням під час вагітності [45].

Гіпноз

Огляд 45 досліджень щодо використання гіпнозу для профілактики та лікування РТ не виявив якісних клінічних доказів його ефективності [56]. Результати дослідження S. E. Ozgunay із співавторами (2022) продемонстрували, що допоміжне застосування гіпнотерапії у пацієток з діагнозом НБВ значно зменшило вираженість нудоти та знизило частоту блювання порівняно з лише звичайним лікуванням. Також виявилося, що перебування у стаціонарі було коротшим у групі лікування порівняно з контрольною групою. Ці результати обнадійливі та свідчать про те, що доцільно та потенційно корисно включити додаткову гіпнотерапію у лікування НБВ [62].

Тематика оптимізації фармакологічного лікування, особливо інфузійної терапії, буде висвітлена у нашому наступному аналітичному огляді.

Безпосередні та віддалені наслідки блювання вагітних

Нудота та блювання – поширений стан у вагітних, їхній спектр варіюється від легкої до помірної нудоти та блювання, а НБВ є патологічною формою, що зумовлює тяжкі клінічні наслідки. Лікування РТ та НБВ полягає в основному у симптоматичній терапії – від зміни дієти та пероральних протиблювотних препаратів до госпіталізації із призначенням інфузійної терапії та внутрішньовенним введенням антиеметиків. Більшість досліджень свідчать про те, що блювання вагітних не шкідливе для плода, але може значно погіршити якість життя пацієнтки під час вагітності [45].

Більшість жінок із НБВ мають підвищений ризик несприятливих наслідків вагітності, таких, як малий для гестаційного віку плід, низька маса тіла при народженні, передчасні пологи та низька 5-хвилинна оцінка за шкалою Апгар [40].

Неконтрольоване НБВ пов'язане зі збільшенням несприятливих наслідків у матері та плода, включаючи енцефалопатію Верніке (дефіцит вітаміну В1), геморагічний діатез (дефіцит вітаміну К), гостре ураження нирок і розрив стравоходу, а також значний вплив на емоційне та психологічне благополуччя. НБВ також може спричинити дисфункцію плаценти з підвищеним ризиком народження дитини з низькою масою тіла (ВШ 1,42; 95% ДІ: 1,27–1,58), передчасних пологів (ВШ 1,32, 95% ДІ: 1,04–1,68), передчасних пологів і прееклампсії (ВШ 2,09, 95% ДІ: 1,38–3,16) та відшарування плаценти (ВШ 3,07, 95% ДІ: 1,88–5,00) [49].

Неврологічні ускладнення. Пошук виявив 11 статей щодо тяжких неврологічних ускладнень НБВ, з яких чотири статті розглядали інсульт, дві статті були зосереджені на судом, три – на церебральному венозному тромбозі (ЦВТ), дві статті пов'язані з енцефалопатією Верніке (ЕВ), а дві статті зосереджені лише на ЕВ [65].

З 1 408 015 пологів були ідентифіковані 183 випадки перинатального інсульту та 170 випадків перипаратального внутрішньочерепного венозного тромбозу (ВЧТ). Ризик виникнення інсульту та ВЧТ у пацієток із НБВ був статистично значущим ($p=0,009$) [43]. Важливо зазначити, що наявні обмежені докази щодо ризику виникнення судом у пацієток із НБВ. Крім

того, незважаючи на те що причиною їхнього виникнення є пошкодження головного мозку, можуть також бути задіяні інші фактори, включаючи колювання артеріального тиску, метаболічні розлади та інфекції [7].

ЦВТ є одним із найрідкісніших, але потенційно смертельних ускладнень НБВ. Він в основному спричинений такими станами: швидка корекція гіпонатріємії, алкоголізм, недостатнє харчування, опіки, гіпокаліємія, психогенна полідипсія (пацієнтки з шизофренією), цироз печінки і тяжкі електролітні та кислотнolужні розлади [72].

ЕВ є типом енцефалопатії, яка спричинена дефіцитом вітаміну В1. Це захворювання клінічно характеризується класичною тріадою – проблеми із зором, дезорієнтація та порушення рівноваги. Епідеміологічні дослідження є рідкісними та ненадійними, оскільки у >80% пацієток з ЕВ або діагноз не встановлений, або був встановлений хибний діагноз, що унеможливило розрахунок рівня захворюваності та смертності. ЕВ є найчастішим неврологічним ускладненням НБВ, про це повідомляли понад 70 статей за останні 60 років. Ці документи не включені до поточного огляду, оскільки всі вони були випадками. Сьогодні ЕВ можна легко діагностувати, лікувати, запобігти її розвитку та навіть вилікувати у тяжких випадках завдяки новим фармакологічним препаратам та індивідуальній терапії [61].

Серцево-судинні ускладнення. Існуючої літератури щодо серцево-судинних ускладнень внаслідок НБВ мало, більшість опублікованих статей є описами випадків. Стратегія пошуку виявила 7 статей з інформацією стосовно серцево-судинних ускладнень при НБВ: три звіти про випадки, пов'язані із шлуночковими аритміями. У всіх обговорювалися наслідки електролітного дисбалансу у сироватці крові, головним чином гіпокаліємія, серед яких: один звіт описував випадок подовження інтервалу $Q-T$ та два випадки включали шлуночкову тахікардію; одне популяційне когортне дослідження, що оцінювало ризик розвитку прееклампсії; одне загальнонаціональне когортне дослідження з оцінкою подальшого довгострокового ризику розвитку серцево-судинної захворюваності матері та один випадок щодо значних коливань артеріального тиску [65].

Подовження інтервалу $Q-T$ із подальшими злов'язними шлуночковими аритміями є станом, спричиненим дисбалансом електролітів у сироватці крові (переважно гіпокаліємією, але також гіпомагніємією та гіпокальціємією), який можна лікувати введенням протиблювотних засобів. Нудоту лікують антиеметичними препаратами, які можуть додатково подовжувати інтервал $Q-T$ та зумовлювати появу злов'язних шлуночкових аритмій [58].

Зв'язок між НБВ та прееклампсією обговорювався у дослідженні M. Volin [9], який оцінював можливий зв'язок між НБВ протягом I чи II триместра вагітності та розладами плацентарної дисфункції, включаючи прееклампсію, відшарування плаценти, мертвородження. Протягом 13 років було включено 1 156 050 вагітностей. Результати продемонстрували, що у жінок із НБВ у I триместрі вагітності фіксували вищий ризик розвитку прееклампсії порівняно з тим, що

спостерігався в осіб з НБВ у II триместрі вагітності, які демонстрували підвищення ризику прееклампсії більш ніж у 2 рази (ВШ 2,09; 95% ДІ: 1,38–3,16).

Норвезьке когортне дослідження включало аналіз даних пацієнток із НБВ та без нього за період з 1967 до 2002 р. Ці випадки спостерігалися з 1994 до 2009 р., і були зареєстровані такі серцево-судинні наслідки: нелетальний інсульт, інфаркт міокарда або стенокардія та смерть від серцево-судинних захворювань. Автори підкреслили, що поширеність НБВ у когорті з 989 473 жінок становила 1,3%. Не було виявлено жодного зв'язку між НБВ та ризиком летальних або нефатальних серцево-судинних подій (скоригований коефіцієнт ризиків (HR) 1,08; 95% ДІ: 0,99–1,18). Лише ризик госпіталізації з приводу стенокардії виявився вищим у пацієнток із НБВ (HR 1,28; 95% ДІ 1,15–1,44). Ризик смерті внаслідок серцево-судинної патології суттєво не відрізнявся у пацієнток із та без НБВ (HR 0,73; 95% ДІ: 0,59–0,91) [22].

Торакальні ускладнення. Ця стратегія пошуку дала 8 статей, пов'язаних з торакальними ускладненнями НБВ, більшість з яких були описами випадків. Серед обраних статей були представлені докази щодо пневмотораксу, пневмомедіастину, розривів діафрагми та випадків венозного тромбоемболізму [65].

Системні ускладнення. Стратегія пошуку дала 17 статей, пов'язаних із системними ускладненнями НБВ, з яких дві статті стосувалися рабдоміолізу, одна – порфірії, три – електролітного дисбалансу, сім – дефіциту вітаміну К, дві – ендокринних ускладнень та дві – інфекційних ускладнень [65]. НБВ може призвести до гіповолемії та порушення електролітного балансу, що своєю чергою спричинює рабдоміоліз. Загалом у двох звітах це ускладнення описано у I триместрі вагітності [44].

Гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпофосфатемія та дегідратація, спричинені НБВ, можуть впливати на інші параметри, включаючи подовження *QRS*, підвищення гематокриту, холестази печінки та цитоліз із підвищенням рівня трансаміназ, стеатоз печінки та гіпоальбуміємія [38].

Гіпокаліємія зазвичай спричинена дефіцитом поживних речовин у результаті втрати електролітів, зменшення об'єму позаклітинної рідини та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової осі [39]. Автори наведеного вище дослідження повідомили про випадок нефрогенного нецукрового діабету (що характеризується поліурією з порушенням концентрації сечі) та рабдоміолізу (з підвищенням рівня креатинкінази) як наслідку електролітного дисбалансу з гіпокаліємією, яка спостерігалася під час тривалого НБВ.

Дефіцит вітаміну К рідко асоціюється з НБВ, але може спричинити серйозні ускладнення. А. S. Lane із співавторами (2015) повідомили, що ембріопатія з гіпоплазією носа була причинно пов'язана з НБВ [42]. Крім того, D. Shigemі із співавторами (2015) інформували про випадок НБВ, пов'язаний із внутрішньочерепним крововиливом плода [71]. Дефіцит вітаміну К є ускладненням недостатнього харчування та дисфункції печінки, пов'язаних із тривалим НБВ. У надзвичайно рідкісних випадках дефіцит вітаміну К може спричинити коагулопатію та внутрішньочерепний

крововилив у плода, що призводить до гідроцефалії та викидня.

У кількох звітах зроблено висновок про можливий зв'язок між НБВ і тяжкими ускладненнями у плода, включаючи гетеротопії сірої речовини, пов'язані з судомами та різними типами кісткових дисплазій, такими, як брахітелефалангічна хондродисплазія точкова, що відповідає фенотипу Біндера [65]. Транзиторний гестаційний тиреотоксикоз при НБВ є дуже поширеним із захворюваністю ~48%, а його тяжкість корелює зі значеннями ХГЛ у сироватці крові [76].

Підсумовуючи наведене, загрозливі для життя ускладнення надзвичайно рідкісні при НБВ. Найчастішими тяжкими ускладненнями є енцефалопатії, електrolітний дисбаланс та дефіцит вітаміну К. Низький рівень смертності пацієнток із НБВ за останнє десятиліття пояснюється високою ефективністю сучасної терапії, завдяки якій індивідуальне лікування кожного ускладнення можна проводити за допомогою сучасних рекомендацій.

Метою наступного систематичного огляду (2021) було синтезування наявних доказів обсерваційних досліджень про вплив НБВ на неонатальні результати. Його проводили відповідно до рекомендацій PRISMA, а оцінювання якості включених досліджень проводили за шкалою Ньюкасла–Оттави. Результати цього систематичного огляду свідчили про те, що поточні дані суперечливі щодо зв'язку між НБВ та несприятливими наслідками для новонароджених. Більшість досліджень, які вивчали зв'язок між НБВ та передчасними пологами, не виявили статистично значущих відмінностей. Одне дослідження встановило, що частота передчасних пологів була однаковою між групами, а три дослідження виявили позитивний зв'язок між НБВ та передчасними пологами [79].

Жінки з НБВ мали більший ризик розвитку ентодермального раку порівняно з жінками без наведеної патології вагітності – 5,8 проти 4,8 на 10 000 людинороків (ВР 1,36; 95% ДІ: 1,17–1,57), але не мезодермального або ектодермального раку. НБВ з метаболічним порушенням було більшою мірою пов'язане з раком ентодермального зародкового шару (ВР 1,97; 95% ДІ: 1,51–2,58), а саме – раком сечового міхура (ВР 2,49; 95% ДІ: 1,37–4,53), колоректальним раком (ВР 1,41; 95% ДІ: 1,08–1,84) та раком щитоподібної залози (ВР 1,43; 95% ДІ: 1,09–1,64) [53].

ВИСНОВКИ

1. Нудота та блювання під час вагітності спостерігаються приблизно у 80% жінок і характеризуються різним ступенем тяжкості симптомів, які зазвичай з'являються на 5–6-у тижні вагітності.

2. Діагноз надмірного блювання вагітних встановлюють шляхом виключення інших причин. Воно характеризується тяжкою тривалою нудотою та повторним блюванням, призводить до дегідратації, електролітного дисбалансу та дуже часто – до госпіталізації.

3. Жінки, які вперше відчувають нудоту та починають блювати після 10 тиж гестації, найімовірніше мають альтернативний діагноз, а не нудота/блювання вагітних.

Ксилат®

КОМПЛЕКСНИЙ ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН
З АНТИКЕТОГЕННОЮ ДІЄЮ¹

Механізм антикетогенної дії

- Зменшує кількість жирних кислот, здатних окиснюватися до ацетил-КоА²
- Сприяє окисненню ацетил-КоА в циклі Кребса²
- Є джерелом енергії з інсулін-незалежним метаболізмом¹
- Підсилює синтез глікогену в печінці, зменшуючи ліполіз на периферії^{1, 2}
- Стимулює секрецію інсуліну³

КЕТОЗ
АЦИДОЗ
ДЕГІДРАТАЦІЯ
ЕЛЕКТРОЛІТНІ ПОРУШЕННЯ

КСИЛІТОЛ
НАТРІЮ АЦЕТАТ
ЗБАЛАНСОВАНА
ІНФУЗІЯ 6 – 10 МЛ/КГ
ЗБАЛАНСОВАНИЙ
КОМПЛЕКС
ЕЛЕКТРОЛІТІВ



Режим дозування:
6 – 10 мл/кг, 50 – 70 крапель за хвилину¹

Приклад розрахунку дози для дорослих

60 кг x 10 мл



= 600 мл

80 кг x 10 мл



= 800 мл

100 кг x 10 мл



= 1000 мл

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат. 2. Шлапак І.П., Галушко О.А. «Застосування комплексного препарату Ксилат при ускладненому перебігу цукрового діабету»// Мистецтво лікування. – травень 2007. – С.66. 3. Коновалов Е.П., Терлецький В.Н., Плячок А.А., Яковлев Б.Ф. Комплексный ксилитосодержащий инфузионный препарат Ксилат: клинико-экспериментальное обоснование и перспективы использования у больных острым панкреатитом// Мистецтво лікування. – 2005. – №7 (23). – С.28–31.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ КСИЛАТ¹

Склад: 1 мл ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахунку на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрат (у перерахунку на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахунку на магнію хлорид) 0,1 мг; **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники і перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти в комбінації з іншими препаратами. Код АТС В05Х А31. **Фармакологічні властивості.** Основними діючими речовинами в препараті є ксилітол і натрію ацетат. Ксилітол - п'ятиатомний спирт, який при введенні швидко включається в загальний метаболізм, надає виражену антикетогенну дію, є джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом. Натрію ацетат відноситься до залужуючих засобів спільної дії. **Показання.** Для зменшення інтоксикації, поліпшення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті і при інших порушеннях утилізації глюкози. **Протипоказання.** Гіперосмолярна кома, анурія, набряки, крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ст. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 50-70 крапель на хвилину. При хронічних і токсичних гепатитах - дорослим по 400 мл (5-6 мл/кг). Для парентерального харчування дорослим по 600-1000 мл (10-15 мл/кг). При травматичному, опіковому, післяопераційному і гемолітичному шоці - дорослим по 600-1000 мл (10-15 мл/кг). У передопераційний період і після різних хірургічних втручань дорослим в дозі 400-600 мл (6-10 мл/кг) щодня протягом 3 - 5 днів. При гострій кровотраті - дорослим по 1000 - 1400 мл (до 20 мл/кг). **Категорія відпуску. За рецептом.** Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РС МОЗ України UA / 1070/01/01 №468 від 27.07.2015. **Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**



4. Має бути розроблена тактика амбулаторного лікування жінок з цукровим діабетом, гіпер/гіпотиреозом, епілепсією або іншими наявними захворюваннями, на які можуть негативно вплинути нудота та блювання. За жінками з цукровим діабетом слід ретельно спостерігати, оскільки зневоднення підвищує ризик діабетичного кетоацидозу.

5. Ступінь тяжкості нудоти, блювання та надмірного блювання вагітних доцільно визначати за допомогою модифікованої 24-годинної шкали PUQE-24 (Unique Quantification of Emesis and Nausea при вагітності).

6. Немає жодних доказів, які б підтверджували ефективність дієтичних обмежень для полегшення симптомів, тому пацієнткам рекомендується лише уникати особистих провокаторів нудоти.

7. Під час планування вагітності та на ранніх термінах гестації всіх жінок слід запитувати про вживання ними наркотиків, включаючи марихуану та інші канабіоїди чи ліки, які використовують з немедичних причин.

8. Психологічна підтримка повинна бути запропонована усім вагітним із блюванням, наголошуючи на самообмежувальному характері стану.

9. Жінки з надмірним блюванням вагітних входять до групи ризику розвитку ентодермального раку у майбутньому.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що дослідження проводилося за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б втлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

Відомості про авторів

Медведь Володимир Ісаакович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, завідувач, відділення внутрішньої патології вагітних, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Жук Світлана Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45. *E-mail: fetalmedic@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Коньков Дмитро Геннадійович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, тел.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Літвінов Сергій Костянтинович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, тел.: (067) 430-64-23. *E-mail: litvinovsk@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-0226-0074

Очеретна Ольга Леонідівна – канд. мед. наук, доц., кафедра нормальної фізіології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; тел.: (097) 580-86-82. *E-mail: ocheretnaya77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7895-2931

Information about the authors

Medved Volodymyr I. – MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Head of Department Internal Pathology of Pregnant Women, SI «O. M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Zhuk Svitlana I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45. *E-mail: fetalmedic@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Konkov Dmytro H. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N. 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Litvinov Serhii K. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N. 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 430-64-23. *E-mail: litvinovsk@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-0226-0074

Ocheretna Olha L. – PhD, Associate Professor, Department of Human Physiology, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (097) 580-86-82. *E-mail: ocheretnaya77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7895-2931

ПОСИЛАННЯ

- Konkov DG. Vomiting of pregnant women. *With Care Woman*. 2016;2(68):26-9.
- Konkov DH, Klyvak VV, Taran OA, Lastovetska OB. The modern clinical features of effective prevention of gestational and fetal pathology. *Reprod Endocrinol*. 2020;5(55):2937.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):e15-e30.
- Adlan AS, Chooi KY, Mat Adenan NA. Acupressure as adjuvant treatment for the inpatient management of nausea and vomiting in early pregnancy: A double-blind randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(4):662-8. doi: 10.1111/jog.13269.
- Albert K, Sivilotti MLA, Gareri J, Day A, Ruberto AJ, Hookey LC. Hair cannabinoid concentrations in emergency patients with cannabis hyperemesis syndrome. *CJEM*. 2019;21(4):477-81. doi: 10.1017/cem.2018.479.
- Bai G, Korlage IJ, Groen EH, Jaddoe WW, Mautner E, Raat H. Associations between Nausea, Vomiting, Fatigue and Health-Related Quality of Life of Women in Early Pregnancy: The Generation R Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166133. doi: 10.1371/journal.pone.0166133.
- Beach RL, Kaplan PW. Seizures in pregnancy: diagnosis and management. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:259-71. doi: 10.1016/S0074-7742(08)00015-9.
- Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(18):2492-505. doi: 10.1080/14767058.2017.1342805.
- Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hypereme-

- sis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG*. 2013;120(5):541-7. doi: 10.1111/1471-0528.12132.
10. Borgeat A, Fathi M, Valiton A. Hyperemesis gravidarum: is serotonin implicated? *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(2):476-7. doi: 10.1016/S0002-9378(97)70518-0.
11. Bustos M, Venkataraman R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy – What's new? *Auton Neurosci*. 2017;202:62-72. doi: 10.1016/j.autneu.2016.05.002.
12. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(12):1127-37. doi: 10.1016/j.jogc.2016.08.009.
13. Chandra K, Magee L, Einarson A, Koren G. Nausea and vomiting in pregnancy: results of a survey that identified interventions used by women to alleviate their symptoms. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2003;24(2):71-5. doi: 10.3109/01674820309042804.
14. Chorlatos A, Haugen M, Iversen PO, Vikanes Å, Magnus P, Veierød MB. Nausea and vomiting in pregnancy: associations with maternal gestational diet and lifestyle factors in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BJOG*. 2013;120(13):1642-53. doi: 10.1111/1471-0528.12406.
15. Chraïbi Z, Ouldamer L, Body G, Bacq Y. Hyperemesis gravidarum: a ten-year French retrospective study of 109 patients. *Presse Med*. 2015;44(1):e13-22. doi: 10.1016/j.lpm.2014.04.028.
16. Coleman-Cowger VH, Oga EA, Peters EN, Trocin KE, Koszowski B, Mark K. Accuracy of Three Screening Tools for Prenatal Substance Use. *Obstet Gynecol*. 2019;133(5):952-61. doi: 10.1097/AOG.0000000000003230.
17. Crozier SR, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Robinson SM; SWS Study Group. Nausea and vomiting in early pregnancy: Effects on food intake and diet quality. *Matern Child Nutr*. 2017;13(4):e12389. doi: 10.1111/mcn.12389.
18. Dean CR, O'Hara ME. Ginger is ineffective for hyperemesis gravidarum, and causes harm: an internet based survey of sufferers. *MIDIRS Midwifery Digest*. 2015;25:449-55.
19. 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.
20. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrimsdóttir IB, Vaccic V, MacGibbon KW, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGF1BP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun*. 2018;9(1):1178. doi: 10.1038/s41467-018-03258-0.
21. 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. doi: 10.1038/s41572-019-0110-3.
22. Fossum S, Næss Ø, Halvorsen S, Tell GS, Vikanes ÅV. Long-term cardiovascular morbidity following hyperemesis gravidarum: A Norwegian nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218051. doi: 10.1371/journal.pone.0218051.
23. Gabra A, Habib H, Gabra M. Hyperemesis Gravidarum, Diagnosis, and Pathogenesis. *Crit Care Obst Gyne*. 2018;5(1):5.
24. Galvin SL, Coulson CC. Addressing cannabis consumption among patients with hyperemesis gravidarum. *AJOG Glob Rep*. 2023;3(2):100180. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100180.
25. Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, Balasubramanian KA, Eapen CE. Pregnancy-related liver disorders. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(2):151-62. doi: 10.1016/j.jceh.2013.03.220.
26. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):S184-9. doi: 10.1067/mob.2002.122592.
27. Göymen A, Özdurak İ, Özkaplan ŞE, Şimsek Y, Avcı F, Akpak YK. The relationship between the helicobacter pylori seropositivity with systemic and local oxidative status and hyperemesis gravidarum: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(9):1204-08. doi: 10.1080/14767058.2017.1312328.
28. Heazell A, Thorncroft J, Walton V, Etherington I. Acupressure for the in-patient treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:815-20. doi: 10.1016/j.ajog.2005.08.042.
29. Heitmann K, Holst L, Lupattelli A, Maltepe C, Nordeng H. Treatment of nausea in pregnancy: a cross-sectional multinational web-based study of pregnant women and new mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:321. doi: 10.1186/s12884-015-0746-2.
30. Heřman J, Rob L, Bobová H, Drochýtek V, Hruđa M, Pichlík T, et al. Histopathological and clinical features of molar pregnancy. *Ceska Gynekol*. 2019;84(6):418-24.
31. Hizli D, Kamalak Z, Kosus A, Kosus N, Akkurt G. Hyperemesis gravidarum and depression in pregnancy: is there an association? *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2012;33(4):171-5. doi: 10.3109/0167482X.2012.717129.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists. Marijuana Use During Pregnancy and Lactation Number 722 (Replaces Committee Opinion No. 637, July 2015. Reaffirmed 2021) [Internet]. 2017. Available from: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/10/marijuana-use-during-pregnancy-and-lactation?utm_source=redirect&utm_medium=web&utm_campaign=otn.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Recommendations on Marijuana Use During Pregnancy and Lactation [Internet]. 2023. Available from: <https://www.obgproject.com/2023/01/23/acog-recommendations-on-marijuana-use-during-pregnancy-and-lactation/>
34. Hu Y, Amoah AN, Zhang H, Fu R, Qiu Y, Cao Y, et al. Effect of ginger in the treatment of nausea and vomiting compared with vitamin B6 and placebo during pregnancy: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):187-96. doi: 10.1080/14767058.2020.1712714.
35. Jennings LK, Mahdy H. Hyperemesis Gravidarum. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917/>.
36. Källén B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(10):916-20.
37. Khan TN, Karpate S, Shehmar M. Hyperemesis day centre audit. *BJOG*. 2013;120(1):527-8.
38. Kochhar PK, Ghosh P. Ventricular tachycardia in a primigravida with Hyperemesis Gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(7):1308-12. doi: 10.1111/jog.13651.
39. Kondo T, Nakamura M, Kawashima J, Matsumura T, Ohba T, Yamaguchi M, et al. Hyperemesis gravidarum followed by refeeding syndrome causes electrolyte abnormalities induced rhabdomyolysis and diabetes insipidus. *Endocr J*. 2019;66(3):253-8. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0496.
40. Koren G, Ornoy A, Berkovitch M. Hyperemesis gravidarum-Is it a cause of abnormal fetal brain development? *Reprod Toxicol*. 2018;79:84-8. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.06.008.
41. LaFargue EJ, Lesage A, Schreck B, Guerlais M, Victorri-Vigneau C. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome Among Pregnant Women: Beyond Diagnosis-Potentially Harmful Consequences. *J Stud Alcohol Drugs*. 2020;81(6):824-5.
42. Lane AS, Stallworth JL, Eichelberger KY, Trofatter KF. Vitamin K Deficiency Embryopathy from Hyperemesis Gravidarum. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:324173. doi: 10.1155/2015/324173.
43. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke*. 2000;31(6):1274-82. doi: 10.1161/01.str.31.6.1274.
44. Lassey SC, Robinson JN. Rhabdomyolysis After Hyperemesis Gravidarum. *Obstet Gynecol*. 2016;128(1):195-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000001418.
45. Liu C, Zhao G, Qiao D, Wang L, He Y, Zhao M, et al. Emerging Progress in Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum: Challenges and Opportunities. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:809270. doi: 10.3389/fmed.2021.809270.
46. Liu MC, Kuo SH, Lin CP, Yang YM, Chou FH, Yang YH. Effects of professional support on nausea, vomiting, and quality of life during early pregnancy. *Biol Res Nurs*. 2014;16(4):378-86. doi: 10.1177/1099800413506036.
47. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacol*. 2017;100(3-4):161-71. doi: 10.1159/000477853.
48. Lowe SA, Armstrong G, Beech A, Bowyer L, Grzeskowiak L, Marnoch CA, et al. SOMANZ position paper on the management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020;60(1):34-43. doi: 10.1111/ajo.13084.
49. Lowe SA, Steinweg, KE. Review article: Management of hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. *Emergency Med Australasia*. 2022;34:9-15. doi: 10.1111/1742-6723.13909.
50. Lu H, Zheng C, Zhong Y, Cheng L, Zhou Y. Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Hyperemesis Gravidarum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:2731446. doi: 10.1155/2021/2731446.
51. Mahady GB, Pendland SL, Yun GS, Lu ZZ, Stoia A. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of Helicobacter pylori. *Anticancer Res*. 2003;23(5A):3699-702.
52. Mao ZN, Liang CE. Observation on therapeutic effect of acupuncture on hyperemesis gravidarum. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2009;29(12):973-6.
53. Marcoux S, Leduc V, Healy-Profit s J, Bilodeau-Bertrand M, Auger N. Hyperemesis Gravidarum and the Potential for Cancer: A Longitudinal Cohort Study over Three Decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(10):1919-25. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0132.
54. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000145. doi: 10.1002/14651858.CD000145.
55. McCarthy FP, Murphy A, Khashan AS, McElroy B, Spillane N, Marchocki Z, et al. Day care compared with inpatient management of nausea and vomiting of pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):743-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000000449.
56. McCormack D. Hypnosis for hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(7):647-53.
57. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in

- Pregnancy: A Systematic Review. JAMA. 2016;316(13):1392-401. doi: 10.1001/jama.2016.14337.
58. Mitchell SJ, Cox P. ECG changes in hyperemesis gravidarum. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2016217158. doi: 10.1136/bcr-2016-217158.
59. Mitchell-Jones N, Lawson K, Bobdiwala S, Farren JA, Tobias A, Bourne T, et al. Association between hyperemesis gravidarum and psychological symptoms, psychosocial outcomes and infant bonding: a two-point prospective case-control multicentre survey study in an inner city setting. BMJ Open. 2020;10(10):e039715. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039715.
60. Morris ZH, Azab AN, Harlev S, Plakht Y. Developing and validating a prognostic index predicting re-hospitalization of patients with Hyperemesis Gravidarum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;225:113-17. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.028.
61. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;236:84-93. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.006.
62. Ozgunay SE, Dincgez B, Karasu D, Ozgen G, Taymur I, Eminoglu S, et al. Adjuvant Hypnotherapy for Hyperemesis Gravidarum: A Randomized Pilot Study. Int J Clin Exp Hypn. 2022;70(3):277-85. doi: 10.1080/00207144.2022.2098026.
63. Perisetti A, Gajendran M, Dasari CS, Bansal P, Aziz M, Inamdar S, et al. Cannabis hyperemesis syndrome: an update on the pathophysiology and management. Ann Gastroenterol. 2020;33(6):571-8. doi: 10.20524/aog.2020.0528.
64. Petry CJ, Ong KK, Burling KA, Barker P, Goodburn SF, Perry JRB, et al. Associations of vomiting and antiemetic use in pregnancy with levels of circulating GDF15 early in the second trimester: A nested case-control study. Wellcome Open Res. 2018;3:123. doi: 10.12688/wellcomeopenres.2018.123.1.
65. Popa SL, Barsan M, Caziuc A, Pop C, Muresan L, Popa LC, et al. Life-threatening complications of hyperemesis gravidarum. Exp Ther Med. 2021;21(6):642. doi: 10.3892/etm.2021.10074.
66. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum 2016 (Green Top Guideline No. 69) [Internet]. London: The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum 2016; 2016. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
67. Robinson JN, Banerjee R, Thiet MP. Coagulopathy secondary to vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol. 1998;92(4):673-5. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00150-1.
68. Rodien P, Jordan N, Lefèvre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, et al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. Hum Reprod Update. 2004;10(2):95-105. doi: 10.1093/humupd/dmh008.
69. Russo EB. Myth busting cannabinoid hyperemesis syndrome. Am J Emerg Med. 2022;56:342-3. doi: 10.1016/j.ajem.2021.09.021.
70. Saberi F, Sadat Z, Abedzadeh-Kalahroudi M, Taebi M. Effect of ginger on relieving nausea and vomiting in pregnancy: a randomized, placebo-controlled trial. Nurs Midwifery Stud. 2014;3:e11841. doi: 10.17795/nmsjournal11841.
71. Shigemi D, Nakanishi K, Miyazaki M, Shibata Y, Suzuki S. A case of maternal vitamin K deficiency associated with hyperemesis gravidarum: its potential impact on fetal blood coagulability. J Nippon Med Sch. 2015;82(1):54-8. doi: 10.1272/jnms.82.54.
72. Sinn DI, Bachman D, Feng W. Simultaneous optic neuropathy and osmotic demyelinating syndrome in hyperemesis gravidarum. Am J Med Sci. 2014;347(1):88-90. doi: 10.1097/MAJ.000000000000207.
73. Smith C, Crowther C, Beilby J. Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial. Birth. 2002;29:1-9. doi: 10.1046/j.1523-536X.2002.00149.x
74. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a network meta-analysis of randomized clinical trials. J Maternal Fetal Neonatal Med. 2020;33:1405-11. doi: 10.1080/14767058.2018.1519540.
75. Sugito Y, Sekizawa A, Farina A, Yukimoto Y, Saito H, Iwasaki M, et al. Relationship between severity of hyperemesis gravidarum and fetal DNA concentration in maternal plasma. Clin Chem. 2003;49(10):1667-9. doi: 10.1373/49.10.1667.
76. Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(6):1567-72. doi: 10.1111/jog.12372.
77. Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: a meta-analysis. J Am Board Fam Med. 2014;27:115-22. doi: 10.3122/jabfm.2014.01.
78. Tian R, MacGibbon K, Martin B, Mullin P, Fejo M. Analysis of pre- and post-pregnancy issues in women with hyperemesis gravidarum. Auton Neurosci. 2017;202:73-8. doi: 10.1016/j.autneu.2016.07.005.
79. Varela P, Deltsidou A. Hyperemesis gravidarum and neonatal outcomes: A systematic review of observational studies. Taiwan J Obstet Gynecol. 2021;60(3):422-32. doi: 10.1016/j.tjog.2021.03.007.
80. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod Update. 2005;11(5):527-39. doi: 10.1093/humupd/dmi021.
81. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. Obstet Gynecol. 2001;97:577-82. doi: 10.1097/00006250-200104000-00017.
82. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 1994;171(4):1038-41. doi: 10.1016/0002-9378(94)90030-2.
83. Wilson R, McKillop JH, MacLean M, Walker JJ, Fraser WD, Gray C, et al. Thyroid function tests are rarely abnormal in patients with severe hyperemesis gravidarum. Clin Endocrinol (Oxf). 1992;37(4):331-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02333.x.
84. Yilmaz T, Dinç Kaya H, Günaydin S, Güdücü N, Dişsiz M. Psychometric properties of the Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) Scale. J Obstet Gynaecol. 2022;42(6):1739-45. doi: 10.1080/01443615.2022.2036961.
85. Cwm Taf Morgannwg, University Health Board Gynaecology Forum. Guideline for Antenatal Expressing [Internet]. 2022. Available from: <https://wisdom.nhs.wales/health-board-guidelines/cwm-taf-gynaecology-file/hyperemesisctm-guideline-august-2022pdf/>.

Стаття надійшла до редакції 25.04.2023. – Дата першого рішення 01.05.2023. – Стаття подана до друку 05.06.2023