

Ранний токсикоз беременности: оценка рисков и тактика

Ю.В. Давыдова¹, Т.В. Волошина², А.Ю. Лиманская¹, В.Н. Тудай³, М.П. Дзулит⁴, В.В. Баранова¹

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²Центральная поликлиника ВМУ СБУ, г. Киев

³Львовская областная клиническая больница

⁴Центр здоровья женщины ДКБ2 ДТГО ПЗЗ, г. Киев

В статье изложены анализ современных данных об этиологии, патогенезе, а также оценка клинических и лабораторных критериев раннего токсикоза беременных. Приведены данные относительно классификации степени тяжести раннего токсикоза, а также о возможных рисках, рекомендована тактика ведения таких беременных. Представлены сведения об эффективности коррекции нарушений гомеостаза при среднетяжелой и тяжелой степени раннего токсикоза с использованием препарата Ксилат.

Ключевые слова: ранний токсикоз беременных средней и тяжелой степени, клинические критерии, лабораторные критерии, гомеостаз, коррекция нарушений, Ксилат.

Согласно данным статистики последнего десятилетия, до 60% беременных отмечают тошноту и головокружение по утрам. Необходимо подчеркнуть, что ранний токсикоз тяжелой степени, *hyperemesis gravidarum*, осложнениями которого являются дегидратация, нарушения питания и обмена, выявляют у 1,5–2% беременных, в связи с чем только в США по этой причине более 50 000 беременных ежегодно направляются для стационарного лечения [1, 4, 8, 12]. Необходимо отметить, что у 35% беременных клинические проявления данного осложнения беременности, хотя и не приводят к госпитализации, но значительно ухудшают качество жизни, работоспособность и семейные взаимоотношения [1, 4, 8, 12, 19].

Гипотезы: этиология и патогенез

В настоящий момент существуют различные гипотезы относительно этиологии раннего токсикоза: иммунологическая, кортико-висцеральная и др. Ранние проявления рвоты беременных совпадают с началом кровообращения и накоплением полисахаридов в крови, при этом максимальная выраженность рвоты отмечается в период усиленной пролиферации в лим-

фоидной ткани, выходом лимфоцитов плода в периферическую кровь. Наличие раннего токсикоза отражает некоторую несостоятельность элементов системы предотвращения атаки иммунной системы беременной на тканевые и органоспецифические антигены, имеющие плацентарный генез [2, 7, 26–28].

Представляет интерес теория Р. Sherman и S. Flaxman, которые предположили, что ранний токсикоз беременных защищает беременную и плод от воздействия инфекций и токсинов, содержащихся в пище [8]. Таким образом, по их мнению, организмы беременной, у которой имеет место угнетение клеточного иммунитета, и плода, который в сроках возникновения раннего токсикоза у матери еще не имеет собственных механизмов детоксикации, защищены от возможного воздействия факторов, способных привести к выкидышу, врожденным порокам развития, тяжелому заболеванию матери [2, 8, 13, 15, 19, 28].

Учитывая отсутствие единого взгляда на причину раннего токсикоза, необходимо отметить, что следующие факторы являются доказанными (табл. 1) [1–3, 5, 8–10, 19, 21, 24].

При рвоте беременных имеют место следующие нарушения гемодинамики, нейроэндокринной регуляции, метаболизма:

- изменение реологических свойств крови (снижение ОЦК, повышение уровня гематокрита, увеличение вязкости крови);
- изменение экскреции глюкокортикоидов, эстрогенов;
- снижение гликогена и белковосинтезирующей, антиоксидантной функции печени;
- нарушение водно-солевого обмена;
- сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону ацидоза;
- накопление недоокисленных продуктов распада жиров;
- повышение агрегационной способности эритроцитов [5, 6, 8, 11, 18, 21, 24, 25, 29].

Если на данном этапе происходит недооценка состояния беременной, по мере нарастания истощения, интоксикации,

Таблица 1

Факторы, влияющие на возникновение и степень выраженности раннего токсикоза

Фактор	Механизм влияния
Высокие уровни бета-ХГЧ	Уровни данного гормона беременности неуклонно растут в ранние сроки гестации и становятся триггером для области ЦНС, контролирующей тошноту и рвоту
Повышенные уровни эстрогенов	Уровни данных гормонов повышаются при гестации и также становятся триггером для области ЦНС, контролирующей тошноту и рвоту
Изменения со стороны пищеварительного тракта	В течение всего периода беременности органы пищеварения смещаются в соответствии с изменением размеров матки, что приводит к рефлюксу содержимого желудка, более медленному опорожнению желудка, тошноте и рвоте
Психологические факторы	Результатом длительного и агрессивного стресса могут стать психосоматические изменения. Повышенная тревожность может также стать триггером для утренней тошноты и головокружения
Диета с высоким содержанием жиров	У женщин с каждым приемом 15 г сатурированных жиров сверх нормы в 5 раз повышается риск тяжелого раннего токсикоза
<i>Helicobacter pylori</i>	У 90% женщин с ранним токсикозом тяжелой степени обнаружено инфицирование данным возбудителем, являющимся причиной развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Таблица 2

Дифференциальный диагноз при раннем токсикозе беременных

Ранний токсикоз беременных	Тиреотоксикоз
	Диабетический кетоацидоз
	Болезнь Аддисона
	Гастрит
	Парез кишечника
	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
	Панкреатит
	Острый аппендицит
	Острая жировая дистрофия
	Гепатит
	Мочекаменная болезнь
	Заболевания ЦНС
	Мигрень
Тошнота и рвота, связанные с приемом медикаментов	

дегидратации могут наступить дистрофические изменения в печени, почках, головном мозге и других органах, угрожающие развитием коматозного состояния [1, 4, 9, 14, 16].

Следует особо отметить, что даже прерывание беременности в такой ситуации может не привести к улучшению состояния, так как по отдельным диагностическим критериям уже невозможно проанализировать степень нарушения системы гомеостаза структур жизненно важных органов [1, 2, 4, 29].

Клинические проявления и дифференциальный диагноз

Рвота беременных – сложный клинический синдром, для которого характерны пищеварительные расстройства, имеющие значительные последствия: дегидратация, нарушения жирового, белкового, углеводного обмена и электролитного баланса.

Различают следующие степени тяжести рвоты беременных: легкую, среднюю и тяжелую (чрезмерная рвота).

При легкой степени тяжести рвота возникает до 5 раз в сутки, чаще натощак или бывает связана с приемом пищи и неприятными запахами, общее состояние беременной при этом не нарушается.

При средней степени тяжести рвота учащается до 10 раз в сутки, появляются симптомы интоксикации.

При тяжелой степени отмечается многократная рвота – до 20 раз в сутки и более, что приводит к быстрому уменьшению массы тела, метаболическим сдвигам и нарушению функции жизненно важных органов. При этом отмечаются резкая слабость, возбуждение или апатия, субфебрилитет, тахикардия, артериальная гипотензия, в моче появляются ацетон, нередко белок и цилиндры [1, 2, 7, 11, 13, 17, 19, 22].

Основные заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз при раннем токсикозе беременности, представлены в табл. 2 [1, 2, 5, 14, 18, 21].

Лечение

Лечение рвоты беременных I степени тяжести проводят амбулаторно под контролем динамики массы тела беременной и при повторных исследованиях мочи на ацетон. Назна-

чают частое дробное питание, рекомендуют частую смену окружающей обстановки (прогулки и др.), эффективными считаются иглорефлексотерапия и гипноз [1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 23].

Лекарственная терапия обоснована только в случаях, когда нет эффекта от немедикаментозного лечения, а симптомы токсикоза достаточно выражены, носят хронический характер или существенно снижают качество жизни женщины [1, 6, 8, 10–12, 15, 18, 21].

Согласно рекомендациям Американского колледжа акушеров-гинекологов, на сегодня стандартом лечения служит комбинация пиридоксина (FDA – категория А) и блокатора H1-гистаминовых рецепторов доксиламина (FDA – категория В) – таблетки по 25 мг. Рекомендуется назначать 1/2 таблетки доксиламина + 10 мг пиридоксина 3 раза в день, метоклопрамид (FDA – категория В) безопасен при ведении беременных с ранним токсикозом [1, 2, 5, 8, 10, 11].

На основе анализа данных, представленных рядом авторов [1, 4, 6, 7, 11, 14, 18, 23, 28], выделены диагностические

Таблица 3

Диагностические критерии для госпитализации беременных с ранним токсикозом средней и тяжелой степени

Клинические критерии	Лабораторные критерии
Рвота, не поддающаяся лечению	Ацетонурия
Рвота, продолжающаяся во II и III триместрах беременности	Цилидурия
Неукротимая рвота беременных	Увеличение АЛТ, АСТ, ЩФ, ГТТ, билирубина
Постуральная (ортостатическая) гипотензия, тахикардия, лихорадка	Повышение вязкости крови
Гепатоспленомегалия, болезненность в эпигастрии, точке Мерфи	Уровень ТТГ
Потеря массы тела, превышающая 5% от массы тела	Показатель амилазы
Дегидратация (снижение тургора кожи, сухость кожи и слизистых оболочек, олигурия, кетоз)	Показатель мочевины, креатинина

Таблица 4

Частота соматической заболеваемости женщин обследованных групп, %

Заболевание	Основная группа, n=12	Группа сравнения, n=36
Синдром раздраженного кишечника	58,3	41,7
Функциональный запор	16,7	13,9
Болезнь Грейвса	41,7	5,6
Аутоиммунный тиреоидит	16,7	11,1
Хронический пиелонефрит	25,0	16,7
Хронический гастрит	16,7	19,4
Нейроциркуляторная дистония	33,3	22,2

критерии, при которых необходимо стационарное лечение беременных с ранним токсикозом представленных в табл. 3.

Необходимо отметить, что лечение рвоты беременных II и III степени тяжести должно быть стационарным, с тщательным контролем показателей гемодинамики, обменных процессов. Обязательным компонентом является восстановление функции ЦНС, потери питательных веществ и жидкости, коррекция электролитного баланса и кислотно-основного равновесия. Опцией в случае безуспешности лечения является прерывание беременности, показанием к которому являются выраженная тахикардия, прогрессирующее уменьшение массы тела, протеинурия, цилиндрурия, ацетонурия, желтуха [4, 5, 18, 24, 25, 27, 28].

За период 2012–2014 годов стационарное лечение получили 48 беременных с ранним токсикозом средней (36 женщин, группа сравнения) и тяжелой степени (12 женщин, основная группа) тяжести, средний возраст составил $24,5 \pm 1,2$ года и $28,3 \pm 1,6$ года. Данные соматической заболеваемости представлены в табл. 4.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, преобладают воспалительные заболевания пищеварительного тракта, причем особое значение это приобретает в основной группе. Следует отметить, что в основной группе сочетание нескольких заболеваний было у 66,7% беременных, а в группе сравнения – в 47,2%. Однако ни у одной женщины не отмечено обострения или декомпенсации основного заболевания, а также средней или тяжелой степени его хронического течения.

При проведении оценки психологического состояния по общепринятым тестам в основной группе выявлено 41,7% женщин с повышенной тревожностью, 58,3% – с повышенной депрессивностью, а в группе сравнения эти показатели составили соответственно 30,6% и 38,9% ($p < 0,05$). Всем беременным с ранним токсикозом средней и тяжелой степени проведены беседы с перинатальным психологом, индивидуально подобраны методы психологической коррекции, включающие арт-терапию, управление мышечным тонусом, дыхательную гимнастику. Снижение тревожности и депрессивности в группах со средней и тяжелой степенью раннего токсикоза в результате проведенного психологического сопровождения отмечено у всех женщин с изменениями исходных показателей.

В группе сравнения терапия включала витамин B_6 10 мг каждые 8 ч; метоклопрамид 10 мг два раза в день, средства инфузионной терапии для регидратации, детоксикации. В основной группе, кроме вышеописанного, назначали ондасетрон 4 мг каждые 8 ч до исчезновения рвоты, инфузионная терапия в объеме 1–3 л в сутки. У шести женщин данной группы, у которых уменьшение массы тела составило $>5\%$ (5,2–6,4%), проведено внутривенное капельное введение Ксилата. При выборе данного препарата для включения в схему лечения руководствовались следующими

своими свойствами его воздействия на организм: уменьшение количества жирных кислот, способных окисляться до ацетил-КоА, повышение образования НАДФН, обуславливая снижение уровня ацетил-КоА, усиление образования пировиноградной кислоты, которая способствует окислению ацетил-коэнзима А в цикле Кребса; усиление гликогенообразования в печени. Следует также учесть, что сахароспирт Ксилат, входящий в состав препарата, обладает наиболее выраженным антикетогенным эффектом в сравнении с другими углеводами, в том числе с глюкозой, сахароспиртами, а метаболизм ксилитола происходит независимо от уровня инсулина, что приобретает особое значение в стрессовых ситуациях. Кроме того, принимали во внимание наличие сбалансированного состава электролитов.

Необходимо отметить, что у всех женщин, получавших Ксилат, стойкое снижение частоты рвоты до 2–3 раз в сутки произошло через $26,4 \pm 2,1$ ч от начала терапии, в группе без Ксилата – через $36,2 \pm 2,8$ ч ($p < 0,05$), значительное улучшение самочувствия отмечено через $48,4 \pm 4,6$ ч и $62,1 \pm 3,6$ ч соответственно ($p < 0,05$). Полное отсутствие ацетона в моче обнаружено через $12,6 \pm 1,6$ ч в группе, в которой вводили ксилат, в группе без Ксилата – через $20,1 \pm 2,4$ ч ($p < 0,05$). Длительность пребывания в стационаре в группе женщин, получавших Ксилат, была в 1,52 раза меньше, чем в группе без Ксилата. Ни у одной женщины исследуемых групп не было репродуктивных и перинатальных потерь, необходимости в прерывании беременности, досрочном родоразрешении.

ВЫВОДЫ

1. На сегодняшний день нет единого мнения об этиологии раннего токсикоза беременности, но известны факторы риска развития средней и тяжелой степени данного осложнения беременности.

2. Лечение раннего токсикоза необходимо начинать с немедикаментозных методов, под тщательным контролем массы тела и ацетона в моче, а при появлении диагностических критериев, свидетельствующих об усугублении его тяжести рассмотреть вопрос о госпитализации и проведении лечения, направленного на нормализацию всех видов обмена, регидратацию, улучшение функции ЦНС, почек и печени.

3. В лечении раннего токсикоза тяжелой степени, у женщин с наличием экстрагенитальной патологии эффективным методом является включение в схему терапии препарата Ксилат как обладающего оптимальным составом электролитов и мощным антикетогенным действием.

4. Применение в схеме лечения препарата Ксилат позволило значительно быстрее добиться минимизации рвоты, исчезновения продуктов метаболизма ацетона в моче, нормализации и стабилизации состояния пациенток, что позволяет рекомендовать применение данного препарата в лечении раннего токсикоза тяжелой степени.

Ранній токсикоз вагітних: оцінювання ризиків і тактика

Ю.В. Давидова, Т.В. Волошина, А.Ю. Ліманська, В.М. Тудай, В.В. Баранова, М.П. Двудіт

У статті викладено аналіз сучасних даних про етіологію, патогенез, а також оцінка клінічних і лабораторних критеріїв раннього токсикозу вагітних. Наведено дані щодо класифікації ступеня тяжкості раннього токсикозу, а також про можливі ризики, рекомендовано тактику ведення таких вагітних. Представлені відомості про ефективність корекції порушень гомеостазу при середньотяжкому і тяжкому ступені раннього токсикозу з використанням препарату Ксилат.

Ключові слова: ранній токсикоз вагітних середнього і важкого ступеня, клінічні критерії, лабораторні критерії, гомеостаз, корекція порушень, Ксилат.

Morning sickness of pregnancy: evaluation of risks and tactics

Iu. Davydova, T. Voloshina, A. Limanskaya, V. Tudaу, V. Baranova, M. Dvudіt

The article covers the analysis of recent data on the etiology, pathogenesis, clinical and laboratory evaluation criteria early toxemia of pregnancy. The data on the severity classification of early toxicity, as well as of the conjugated risks, are represented; tactics is recommended for such pregnant. The data on the effectiveness of correcting disorders of homeostasis in pregnant with moderate and severe hyperemesis gravidarum by Xylat are given.

Key words: early toxemia of pregnancy moderate and severe clinical criteria, laboratory criteria, homeostasis, correction of violations Xylat.

КСИЛАТ®

Эффективное и безопасное лечение гестоза I половины беременности!

Мощное антикетогенное действие¹

- Прекращение рвоты через 2 часа после начала инфузии
- Раннее возвращение к энтеральному питанию
- Быстрое устранение явлений дегидратации
- Нормализация биохимических показателей крови через 12 часов после начала инфузии

ЮРИЯ·ФАРМ

Информация про лікарський препарат КСИЛАТ®: Склад, Діючі речовини: 100 мл розчину містить калію 5000 мг, натрію ацетату 260 мг, натрію хлориду 600 мг, кальцію хлориду 10 мг, калію хлориду 30 мг, магнію хлориду 10 мг, Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група. Кровозамінки та перфузійні розчини. Електроліти в комбінації з іншими препаратами. Код АТС В05Х А31. Показання. Для зменшення інтоксикації, покращення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті та інших порушеннях утилізації глюкози, при травматичному, операційному, гемодіалітичному та опіловому шоці (з урахуванням осмотичності крові та сечі), при передопераційній підготовці та у післяопераційний період, при гострій кровотраті, а також при опіковій хворобі, при затяжаних гнійних процесах, при різних інфекційних захворюваннях та хронічних токсичних гепатитах. Протипоказання. Гіперосмолярна кома, анурія. КСИЛАТ® не треба вводити у випадках, коли протипоказано введення рідини (набряки, крововиливи у мозок, тромбоцитопенія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ст.). Побічні реакції. Алергічні реакції (свербіж, кропив'янка), рідко – тахікардія, підвищення температури тіла, подразнення периферичних вен у місці введення. Не рекомендується застосування препарату при загальному зневодненні та порушенні водно-електролітного балансу. Може виникати гіпернатріємія, у цьому випадку вводити гіпогіаліємічний розчин під контролем артеріального тиску. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: ТОВ «ЮРИЯ·ФАРМ», Адреса: 03680, м. Київ, вул. М. Акаваса, 10, тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-02. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. РП ІНОЗ України КУАТ 1070/01/01 от 04.06.2009. Розробка макету: ТОВ «І-Фрайт Медиа». Фото: Shutterstock.com.



GMP
ISO 9001:2001

1. Ким Ен Дин. Рациональная инфузионная терапия при лечении тяжелых форм раннего токсикоза беременных.

Сведения об авторах

- Давыдова Юлия Владимировна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8
- Волюшина Татьяна Васильевна** – Центральная поликлиника ВМУ СБУ, 01021, г. Киев, ул. Липская, 11
- Лиманская Алиса Юрьевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8
- Тудай Виталий Николаевич** – Львовская областная клиническая больница, 79010, г. Львов, ул. Черниговская, 7
- Двулит Марьяна Петровна** – Центр здоровья женщины ДКБ 2 ДТГО ПЗЗ, 03049, г. Киев, пр. Воздухофлотский, 9
- Баранова Виктория Владимировна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- American College of Obstetrics and Gynecology, authors. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103:803–814.
- Eliakim R., Abulafia O., Sherer D.M. Hyperemesis gravidarum: a current review. // *Am J Perinatol.* 2000;17:207–218.
- El Mallakh, R.S. Hyperemesis gravidarum as conversion disorder/ R.S. El Mallakh, N.R. Liebowitz, M.S. Hale // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2009. – № 178. – P. 655–659.
- El. Younis C.M. Rapid marked' response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin / El. C.M. Younis, O. Abulafia, D.M. Sh'erer // *Am. J. Perinatol.* 2008. – № 15. – P. 533–534.
- Erdem A. Detection of Helicobacter pylori seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms / A. Erdem, M. Arslan, M. Erdem // *Am. J. Perinatol.* 2002. – № 19. – P. 87–92.
- FDA Approved obstetrics drugs: their effects on mother and baby/ Doris Haire. – FDA 2001.
- Fitz Gerald C.M. Nausea and vomiting in pregnancy / C.M. Fitz Gerald // *Br. J. Med. Psychol.* 2004. – № 57. – P. 159–165.
- Flaxman S.M. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo / S.M. Flaxman, P.W. Sherman // *Rev. Biol.* 2000. – № 75. – P. 113–148.
- Frankel E.N. Chemistry of free radical and singlet oxidation of lipids / E.N. Frankel // *Prog. Lipid. Res.* 2005. – Vol. 23. – P. 197.
- Frigo P. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity / P. Frigo, C. Lang, K. Reisenberger // *Obstet. Gynecol.* 2008. – № 91. – P. 615–617.
- Fukada Y. Rhabdomyolysis secondary to hyperemesis gravidarum / Y. Fukada, S. Ohta, K. Mizuno // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – № 78. – P. 71.
- Furieux E.C. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome / E.C. Furieux, A.J. Langley–Evans, S.C. Langley–Evans // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2001. – № 56. – P. 775–782.
- Gadsby R.A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy / R. Gadsby, A.M. Barnie–Adshead, C. Jagger // *Br. J. Gen. Pract.* –2003. – № 43. – P. 245–248.
- Gerhard I. Endocrinology of normal and disordered early pregnancy / I. Gerhard // *Gynäkologe.* – 2008. – Vol. 21. – № 3. – P. 201–202.
- Ghani R. The use of total parenteral nutrition in protracted hyperemesis gravidarum / R. Ghani // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – № 23. – P. 199–201.
- Jueckstock J.K., Kaestner R., Mylonas I. //Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med.* 2010;8:46.
- Knobloch V. The development of immune logical relationship between mother and fetus-under physiological and pathological conditions / V. Knobloch, Miller // *Allerg. Immunol.* 2002. – Bd. 34. – № 4. – P. 219–231.
- Koch K.L. Gastric dysrhythmias and ;nausea of pregnancy / K.L. Koch, R.M. Stern, M. Vascy // *Dig. Dis. Sci.* 2010. – № 35. – P. 961–968.
- Kocak I. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum / I. Kocak, Y. Akcan, C. Ustun // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009. – № 66. – P. 251–254.
- Kuecu N.K., Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J.* // 2002;78:76–79.
- Levine M.G., Esser D. Total parental nutrition for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: maternal nutritional effects and fetal outcome. // *Obstet Gynecol.* 1988;72:102–107.
- Nelson–Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: when should it be treated and what can be safely taken? *Drug Saf.* 1998;19:155–164.
- Nelson–Piercy C., Fayers P., de Swiet M. Randomised, double–blind, placebo–controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. // *BJOG.* 2001;108:9–15.
- Sonkusare S. Hyperemesis gravidarum: a review. // *Med Journal Malaysia.* 2008;63:272–276.
- Tan P.C., Jacob R., Quek K.F., Omar S.Z.. Pregnancy outcome in hyperemesis gravidarum and the effect of laboratory clinical indicators of hyperemesis severity. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33:457–464.
- Tan P.C., Khine P.P, Vallikkannu N., Zawiah S.Z.. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. // *Obstet Gynecol.* 2010;115:975–981.
- Taylor R. Successful management of hyperemesis gravidarum using steroid therapy//*QJM.* – 1996;89:103–107.
- Tsang I.S., Katz V.L., Wells S.D. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. // *Int J Gynaecol Obstet.* – 1996;55:231–235.
- Veenendaal M.V., van Abeelen A.F., Painter R.C., et al. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. //*BJOG.* 2011;118:1302–1313.

Статья поступила в редакцию 07.07.2014