

УДК 618.2/.3:612.327:616.859.1:616.33-008.3]-085

## Є.В. Петренко, Л.А. Бондаренко

# Нудота та блювання під час вагітності: огляд сучасних можливостей

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 3(172): 72-81; doi: 10.15574/HW.2024.172.72

**For citation:** Petrenko YeV, Bondarenko LA. (2024). Nausea and vomiting of pregnancy: a review of modern opportunities. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(172): 72-81; doi: 10.15574/HW.2024.172.72.

Нудота та блювання у вагітних (НБВ) — це найбільш часті та характерні симптоми I триместру вагітності, що потенційно можуть спричинити серйозні наслідки для фізичного та емоційного здоров'я жінки. За даними різних досліджень, від 50% до 90% жінок страждають від НБВ. Зазвичай симптоми НБВ починаються на 5–6 тижні від останнього менструального циклу, і зникають у більшості випадків до 16–20 тижня вагітності, але іноді можуть персистувати та зберігатися до III триместру, а в рідкісних випадках — навіть до пологів. Основним завданням лікаря в наданні допомоги вагітній із НБВ є своєчасне призначення адекватної схеми лікування, ефективної і безпечної для матері та плода, а також забезпечення якомога вищої якості життя для жінки.

**Мета:** проаналізувати сучасні можливості терапії вагітних із НБВ, включно з оцінкою переваг і недоліків різних методик лікування, для докладного розуміння проблеми НБВ та основних принципів і способів її вирішення.

Огляд створено на основі національних рекомендацій (оновленого клінічного «Green-top» гайдлайну Королівського коледжу акушерів і гінекологів (RCOG) 2024 р., рекомендацій Асоціації акушерів-гінекологів Канади (SOGC) 2016 р.), результатів наукових досліджень та оглядових статей (розміщених у базах даних Кокранівської бібліотеки, UpToDate, EMBASE, MEDLINE).

**Висновки.** Для профілактики НБВ можливе призначення комбінації піридоксину та доксиламіну з моменту підтвердження вагітності у групі жінок високого ризику. У разі вже наявних симптомів НБВ об'єктивну оцінку скарг, а також відповіді на призначену терапію полегшують уніфіковані шкали. Здебільшого модифікація способу життя та лікування препаратами першої лінії ефективно зменшують виразність симптомів НБВ та покращують якість життя жінки. Якщо такі заходи мають недостатню ефективність, то до схеми лікування додаються інші препарати, зокрема, другої та третьої лінії, з обов'язковим врахуванням можливих взаємодій між лікарськими засобами. Деякі пацієнтки повинні бути госпіталізовані та, окрім антиеметичної терапії, потребуватимуть внутрішньовенної регідrataції, відновлення електролітного балансу і тромбoproфілактики.

Автори не заявили про конфлікт інтересів.

**Ключові слова:** вагітність, нудота та блювання у вагітних, негмамовне блювання у вагітних, шкала оцінки блювання під час вагітності (PUQE).

## Nausea and vomiting of pregnancy: a review of modern opportunities

**Ye. V. Petrenko, L. A. Bondarenko**

Dnipro State Medical University, Ukraine

Nausea and vomiting of pregnancy (NVP) are the most frequent and characteristic symptoms of pregnancy for the first trimester that potentially may cause substantial negative consequences for the physical and emotional health of a woman. According to various studies, from 50 to 90% of women suffer from NVP. Usually, the symptoms of NVP begin at 5–6 weeks after the last menstrual period and disappear in most cases by the 16<sup>th</sup>–20<sup>th</sup> week of pregnancy, but sometimes they persist and may be observed until the third trimester, and in rare cases — even until childbirth. The doctor's main task in providing assistance to a pregnant woman with NVP is the timely application of an adequate treatment strategy, both effective and safe for a mother and a fetus, as well as ensuring the highest achievable life quality for a woman.

**The aim** of this article is to analyze modern management opportunities for pregnant women with NVP, including an assessment of the advantages and disadvantages of different treatment strategies, for a comprehensive understanding of the NVP problem and the main principles and ways for solving it.

This review is based on national guidelines (updated Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) Green-top clinical guideline 2024, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) Guideline 2016), the results of various studies, and review articles (database of the Cochrane Library, UpToDate, EMBASE, MEDLINE).

**Conclusion.** A combination of pyridoxine and doxylamine can be prescribed for the prevention of NVP since the diagnosis of pregnancy in a high-risk group of women. In case of already existing symptoms of NVP, the objective assessment of complaints, as well as a response to the prescribed therapy, are facilitated by the unified scales. In most cases, lifestyle modification and first-line drug therapy effectively reduce the severity of NVP symptoms and improve a woman's quality of life. In case of insufficient response, other drugs are added to the treatment regimen, including second and third-line drugs, with a consideration of possible drug interactions. Some patients might need admission, and in addition to antiemetic therapy, they might need intravenous rehydration, electrolyte balance restoration, and thromboprophylaxis.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** pregnancy, nausea and vomiting of pregnancy, hyperemesis gravidarum, Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE).

### Вступ

Нудота та блювання у вагітних (НБВ), ранкове нездужання вагітних є симптомокомплексом, що супроводжує I триместр вагітності у 50–90% жінок [3,13]. Типовим є початок симптомів на 5–6 тижні гестації, які поступово зникають до 16–20 тижня. У деяких випадках прояви НБВ можуть простежуватись

до III триместру вагітності (15–20%) або навіть до пологів (5%) [13]. 35% жінок через виразність НБВ втрачають працездатність, а 25% — не можуть виконувати домашню роботу [3,13].

Найтяжча форма НБВ — це негмамовне блювання у вагітних (hyperemesis gravidarum, HG). Воно трапляється у 0,3–6,4% всіх випадків та призводить до зневоднення, втрати ваги, та електролітних порушень, і відповідно

вимагає госпіталізації та активного лікування [13,34].

Когортне дослідження 2018 року, яке охопило 1238 жінок, виявило підвищений ризик народження дитини з низькою масою тіла (OR=3,5 (1,2; 10,8),  $p=0,03$ ) у жінок, чия вагітність була ускладнена блюванням в I та II триместрах [39].

Водночас на сьогодні достовірно доведено, що НБВ є якісним предиктором сприятливого результату вагітності. Систематичний огляд 11 когортних досліджень підтвердив статистично значуще поліпшення результатів вагітності та зниження ризику самовільного переривання вагітності до 20 тижнів на 64% у групі вагітних, що мали НБВ на ранніх термінах вагітності [34,48].

Наразі основною причиною НБВ у I триместрі вагітності є надлишкова продукція хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ) [34]. Ця теорія підтверджується вищими концентраціями ХГЛ у сироватці вагітних, що страждають на НГ, і тяжчим перебігом НБВ під час багатоплідної вагітності або трофобластичної хвороби [19].

Інша теорія пропонує вважати основним механізмом розвитку НБВ порушення моторики шлунково-кишкового тракту, оскільки на фоні високого рівня прогестерону знижується тонус його гладенької мускулатури [19,20]. Певного значення в патогенезі симптомів НБВ набуває інфекційний чинник, зокрема *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [26,44].

Додаткові передумови для розвитку НБВ створює генетичний фактор. Деякі дослідження підтверджують підвищений ризик НБВ у жінок, родички яких (матері або сестри) також страждали на НБВ [9,50]. Велике обсерваційне дослідження 2018 року, яке дослідило генотип близько 71 тис. жінок із НБВ та НГ в анамнезі, виявило можливі асоціації цих станів із генами GDF15 та IGFBR7. Достовірно відомо, що ці гени мають підвищену експресію у клітинах трофобласта і беруть важливу участь у плацентазії. Зокрема, продукт гена GDF15 пригнічує утворення прозапальних цитокінів, сприяючи інвазії трофобласта. Водночас згадані гени залучені до регулювання апетиту та маси тіла, а GDF15 бере участь в активації нейронів центру блювання (area postrema) [10]. Результати останніх досліджень виявили зв'язок між вищими сироватковими рівнями продукту GDF15 до вагітності та нижчим ризиком розвитку НБВ

та НГ під час вагітності. Зокрема, експерименти на мишах довели можливість «десенситизації» рецепторів центру блювання до білка GDF15 при його болусному введенні до настання вагітності [11,16]. Цей феномен є досить перспективним для створення ефективної профілактики НБВ під час планування вагітності у жінок із високим ризиком.

### Клінічні особливості

Попри загальноприйняту назву «ранкове нездужання», широковживану в англomовній літературі, симптоми НБВ можуть проявлятися в будь-який час доби [3]. Жінки, що мають схильність до захитування, страждають на мігрень або мали нудоту та блювання в попередніх вагітностях, є групою підвищеного ризику НБВ та НГ. Типовим для НБВ є початок симптомів на 5–6 тижні гестації, які набувають найбільшої виразності до 9–10 тижня і поступово зникають до 16–20 тижня. Найчастіше нудота є ізольованим симптомом (близько 60% вагітних) порівняно з нудотою та блюванням одночасно (близько 30% вагітних). Поява подібних симптомів вперше після 10 (за деякими даними – 16) тижня вагітності або у II–III триместрах – це привід для діагностичного пошуку іншої патології [3,34].

На сьогодні не існує чітких клінічних критеріїв діагностики НБВ або НГ. При НБВ, попри нудоту та блювання, вагітна може (з певними обмеженнями) здійснювати щоденні активності, має нормальні вітальні показники та результати лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, печінкові проби, електролітний склад плазми крові, відсутність кетонурії). Водночас НГ призводить до неможливості нормально їсти та пити, майже повної втрати працездатності, а в найтяжчих випадках – до вираженої дегідратації, порушення електролітного балансу та втрати маси тіла [34]. Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG, рекомендації 2018 року) пропонує визначити НГ як нестримні нудоту та блювання, асоційовані із втратою маси тіла >5% від початкової та кетонурією без інших видимих причин (як-от діабетичний кетоацидоз) [5]. Водночас Королівський коледж акушерів і гінекологів (RCOG, рекомендації 2024 року) наголошує, що кетонурія не є асоційованою з тяжкістю НБВ та не повинна використовуватися для оцінки тяжкості стану пацієнтки [34].

| Motherisk PUQE – 24 годинна система оцінки.  |  |                     |              |               |                       |
|--|--|---------------------|--------------|---------------|-----------------------|
| За останні 24 години, як довго Ви мали відчуття нудоти та дискомфорту в ділянці шлунку?  | Не було (1)  | 1 год. чи менше (2) | 2-3 год. (3) | 4-6 год. (4)  | > 6 год. (5)          |
| Упродовж останніх 24 години Ви мали блювоту?   | У мене не було блювоти (1)   | 1-2 рази (2)        | 3-4 рази (3) | 5-6 разів (4) | 7 та більше разів (5) |
| Упродовж останніх 24 години як часто Ви відчували блювотні позиви, що не завершувалися блюванням?                                      | Не було (1)  | 1-2 рази (2)        | 3-4 рази (3) | 5-6 разів (4) | 7 та більше разів (5) |
| Оцінка ступеня тяжкості (24 бали)  | Легкі симптоми ≤ 6 балів,<br>помірні симптоми = 7-12 балів,<br>тяжкі симптоми = 13-15 балів. |                     |              |               |                       |
| Скільки годин Ви спали за останні 24 години? Чому?   |  |                     |              |               |                       |
| За шкалою від 0 до 10, як би Ви оцінили своє самопочуття?<br>(0 – погано, наскільки це можливо → 10 – найкраще, як було до вагітності) |  |                     |              |               |                       |
| Чи можете пояснити причини Вашого самопочуття?   |  |                     |              |               |                       |

**Рис. 1.** Шкала оцінки блювання при вагітності PUQE

Несвоєчасний початок лікування НГ може призвести до розривів слизової оболонки шлунку (синдром Маллорі–Вейсса) та значної кровотечі, виразного електролітного дисбалансу, зокрема гіпокаліємії, наслідком якої є серйозні порушення серцевого ритму [18,34,44]. У близько 40% вагітних із НГ спостерігається незначне підвищення рівня трансаміназ та амілази, іноді – білірубину, але без проявів жовтяниці [42]. Наслідком невгамовного блювання є неможливість засвоювати поживні речовини та вітаміни, серед яких тіамін, що відіграє ключову роль у метаболізмі глюкози, ліпідів та білків. Власні запаси тіаміну без поповнення виснажуються напрочуд швидко (за 18–20 днів), що супроводжується проявами авітамінозу як порушення діяльності центральної нервової системи – енцефалопатії Верніке, яка навіть після успішного лікування не завжди минає безслідно [14,34].

З метою об'єктивізації симптомів НБВ і визначення тяжкості нудоти та блювання використовуються так звані «індекси», які легко підрахувати за допомогою шкал оцінки. У 2002 році фахівцями з Канади була розроблена та отримала широке використання Pregnancy–Unique Quantification of Emesis (шкала оцінки блювання при вагітності) або PUQE [21]. На рисунку 1 продемонстровано модифіковану версію PUQE (2008), що врахо-

вує наявність симптомів за попередні 24 години, включно з оцінкою самопочуття, що корелює зі статусом гідратації [24]. Її можна використовувати як для визначення ступеня тяжкості НБВ, так і для відстеження прогресу лікування [3,34].

Для оцінки тяжких симптомів НБВ та НГ було розроблено шкалу HyperEmesis Level Prediction Score (HELP, розроблена у 2021 році HER Foundation), яку так само можна використовувати під час первинного огляду та для відстеження відповіді на лікування. HELP є доступним у форматі онлайн-калькулятора (<https://www.hyperemesis.org/tools/help-score/>) [28,34].

### Диференційна діагностика

Найчастішими причинами нудоти та блювання, що не пов'язані з вагітністю, є такі патологічні стани, як пептична виразка, гастроентерит, апендицит, панкреатит, холецистит, гепатит, пієлонефрит, діабетичний кетоацидоз, неврологічні захворювання, тиреотоксикоз, нудота та блювання, спричинені прийомом ліків [20].

Таким чином, необхідно ретельно збирати анамнез вагітної, зокрема про наявність у неї цукрового діабету, виразкової хвороби шлунку, жовчнокам'яної хвороби, хронічної інфекції сечовивідних шляхів, прийом певних лікарських засобів, і т. д. [19,34].

Скарги та фізикальний огляд вагітної дає змогу оцінити стан свідомості, статус гідратації, виявити типові ознаки ураження травного тракту та сечовивідних шляхів. Додаткові дослідження, що можуть полегшити діагностичний пошук: загальний аналіз крові, визначення рівня глюкози крові, рівня амілази у крові або сечі, печінкові проби, ультразвукове дослідження черевної порожнини, езофагогастроуденоскопія. Також можна розглянути тестування на антитіла до *H. pylori*. Іноді доцільним є визначення тиреоїдного статусу вагітної [26,34].

### Огляд існуючих рекомендацій

З-поміж способів полегшення симптомів НБВ найбільш застосовуваними та одночасно найбільш безпечними є нефармакологічні методи, такі як модифікація способу життя, дієта та акупресура [17,34]. Вони можуть бути особливо корисними на ранніх термінах вагітності, коли плід є максимально вразливим до впливу медикаментів. Для жінок, у яких немедикаментозні методи корекції НБВ виявились неефективними, існує низка препаратів із доведеною ефективністю та безпечних для використання у вагітних [30]. Адже своєчасне призначення медикаментозної терапії допомагає уникнути погіршення симптомів НБВ та їхнього потенційного прогресування до тяжких форм нудоти і блювання [18].

Надалі, розглядаються як нефармакологічні, так і медикаментозні способи лікування нудоти і блювання у вагітних, засновані на сучасних принципах доказової медицини [3,17,34].

**Рекомендації зі зміни харчування і способу життя.** На сьогодні не існує надійних доказів, що підтверджують ефективність зміни харчування і способу життя в усуненні НБВ. Однак з огляду на доведену відсутність шкоди, ці заходи безумовно можуть бути корисними.

Рекомендації щодо харчування та модифікації способу життя [3, 34]:

- припинення прийому препаратів або харчових добавок, що містять залізо;
- уникнення тригерів: різких запахів та смаків (гострі або пряні продукти, кави, сигаретний дим, парфуми, мийні засоби), візуальних (яскраве світло) та рухових подразників (водіння);
- часті прийоми їжі невеликими порціями (що 2–3 години);
- «перекуси» між прийомами їжі (горіхи, крекери, твердий сир);

- ранковий «перекус» у ліжку (з вечора покласти на столик біля ліжка яблуко або йогурт, а вранці, перш ніж встати, необхідно поїсти);
- збільшити в раціоні частку продуктів, багатих на білок (яйця, кисломолочні продукти, сир);
- уникати жирної їжі (затримує спорожнення шлунку і може спровокувати нудоту);
- уникати занадто солодких продуктів (випічка, цукерки);
- не їсти занадто гарячого: їжа має бути приємно теплою;
- пити напої з інтервалом мінімум 30 хв до або після прийому їжі; симптоми може зменшити газувана вода та чай із м'ятою, імбиром або лимоном;
- обмежити паління (посилює виділення шлункового соку, що може спровокувати нудоту);
- не робити різких рухів та не змінювати різко положення, особливо після прийому їжі;
- більше відпочивати, у разі потреби обмежити фізичну активність;
- мати доступ до свіжого повітря (протягом дня та вночі; сон при відкритому вікні).

Існують доказові дані щодо зменшення нудоти під час вживання кореня імбиру (*Zingiber officinale*), який представлений на ринку у вигляді сирого кореневища, харчових спецій, у формі чаю, та в таблетованих екстрактах. Рекомендована доза екстракту імбиру: по 125–250 мг чотири рази на день [3,12].

У численних роботах, з-поміж яких рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), було проаналізовано метод акупресингу, що показав здатність зменшувати виразність симптомів НБВ [3,33]. Поза контекстом НБВ, ця методика зазвичай рекомендована для використання людям, яких захитує в дорозі [33]. Результати Кокранівського огляду, що включив чотири РКД (2003 рік), показали виразний вплив акупресингу точки Р6 (Neiguan, перикардальна точка 6) (рис. 2) на зменшення симптомів нудоти порівняно з відсутністю лікування [3].

Автори РКД 2018 року також виявили статистично значущий ефект зменшення нудоти та блювання у вагітних при стимуляції точки Р6 за допомогою стискаючої пов'язки тричі на день [33]. Ця точка розташована на внутрішній поверхні передпліччя, у «браслетній» ділянці — на 3 см нижче від лінії зап'ястка, між су-





Рис. 2. Перикардальна точка 6

хожилками *m. palmaris longus* та *m. flexor carpi radialis* [3]. Слід зазначити, що результати вказаних досліджень у систематичних оглядах і рекомендаціях трактуються як «змішані» та «обмежені», зважаючи на різноманітність дизайнів досліджень і параметрів, що вивчалися. Однак з огляду на доступність методу та низький ризик будь-яких ускладнень, акупресинг можна пропонувати всім вагітним як простий та безпечний спосіб зменшення симптомів НБВ [3].

**Фармакологічна терапія.** Якщо симптоми НБВ тривають та порушують щоденну активність пацієнтки, а немедикаментозні заходи не мають належного ефекту, тобто у 10–15% випадків вагітній буде необхідна адекватна медикаментозна корекція симптомів [25,35]. Препарати, що рекомендовані до використання для контролю НБВ, розподіляють на дві групи: за першочерговістю призначення (перша, друга, та третя лінія) і за механізмом дії медикаментів [3,17,30,34].

Варто зазначити, що вагітні з оцінкою <13 за PUQE можуть лікуватися амбулаторно. У разі оцінки 13 та більше або клінічних ознак НГ, жінка потребуватиме госпіталізації та лікування в умовах стаціонару [34].

До препаратів першої лінії належать ті засоби, які показали себе максимально безпечними відносно тератогенної дії на плід [34]. Серед них першу сходинку посідає вітамін В<sub>6</sub>, або піридоксин (*pyridoxine*), про використання якого для контролю НБВ відомо ще з 1940-х років [3]. На сьогодні відомо, що знижена концентрація вітаміну В<sub>6</sub> у плазмі крові корелює з НБВ [35]. Конкретний механізм виникнення нудоти та блювання при дефіциті

вітаміну не визначений, однак він може бути пов'язаний із важливою роллю піридоксину в синтезі нейротрансмітерів (серотоніну, дофаміну, норадреналіну, а також гамма-аміномасляної кислоти, або ГАМК). Дефіцит деяких із них, як-от ГАМК, здатен спричинити нудоту і блювання [32].

Піридоксин вивчався в багатьох дослідженнях та показав свою ефективність в усуненні симптомів НБВ і безпечність щодо впливу на плід. Монотерапія піридоксином порівняно з плацебо в дозі 75 мг, 40 мг, або 30 мг на день у відповідних клінічних дослідженнях достовірно знижувала частоту нудоти і блювання у вагітних жінок [4,43,47]. Існують також дослідження, що дають неоднозначну оцінку ефективності піридоксину, і навіть наголошують на тому, що імбир (1 г або 1,95 г на день) є більш ефективним, ніж вітамін В<sub>6</sub> [3,4]. Варто зазначити, що на відміну від Товариства акушерів і гінекологів Канади (SOGC) та UpToDate, RCOG не рекомендує прийом лише піридоксину [3,17,34]. Однак зважаючи на його безпечність, використання як препарату першої лінії для контролю НБВ здається цілком доцільним. Рекомендовані на сьогодні дози піридоксину: по 10–25 мг що 6–8 годин перорально [3,34].

Використання препарату піридоксину в комбінації з доксиламіну сукцинатом (*doxylamine*, антагоніст H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів) також довело свою ефективність та безпечність під час вагітності в багатьох високоякісних дослідженнях [3,22,31,34]. Зокрема, комбінований препарат має переваги над монотерапією піридоксином [34,40]. Для вагітних із групи ризику щодо розвитку НБВ тяжкого ступеня рекомендовано превентивне призначення піридоксину/доксиламіну з моменту встановлення факту вагітності: РКД 2013 року за участі 60 жінок виявило, що профілактичний прийом піридоксину/доксиламіну у 2,5 рази зменшив кількість випадків НБВ середньої тяжкості та тяжких, порівняно з контрольною групою [3,29]. Слід приймати 10 мг доксиламіну в комбінації з 10 мг піридоксину в одній таблетці: чотири таблетки на день, водночас одну таблетку вагітна приймає вранці, одну — вдень, і дві таблетки — перед сном. Залежно від вираженості симптомів, дозу препарату слід збільшити до 8 таблеток на добу. Альтернативно таблетка може містити 20 мг піридоксину та 20 мг доксиламіну. У такому разі пацієнтка повинна отримувати 1 таблетку на день перед сном (мож-

на збільшити дозу до ще двох таблеток: вранці та в обід) [3,17,34]. На жаль, на сьогодні в Україні не зареєстровано жодного комбінованого препарату піридоксину/доксиламіну, тому в разі необхідності варто поєднувати окремі лікарські засоби, що містять зазначені діючі речовини у відповідних дозуваннях [7].

У разі недостатнього контролю симптомів НБВ вже призначеними ліками, найкращим методом вважається комбінування їх з іншим препаратом. Тобто замість відміни, наприклад, піридоксину/доксиламіну, необхідно додати до терапії новий засіб першої лінії (інший антигістамінний засіб, похідний фенотіазину). Бажано додавати препарати з іншої фармакологічної групи [3,34].

Інші препарати з групи антагоністів *H1*-гістамінових рецепторів мають подібну до доксиламіну ефективність та безпечність (за даними 7 контрольованих досліджень) і можуть бути призначені для лікування [3,30,31,34]. Зокрема, зазначені засоби є корисними при лікуванні гострих епізодів НБВ, на відміну від доксиламіну, що має накопичувальний ефект [3]. Дифенгідрамін (*diphenhydramine*) широко застосовується під час вагітності для лікування симптомів алергії та безсоння, а також НБВ. Наявні переконливі дані вказують на те, що препарат не має тератогенного впливу на плід [27,30]. Рекомендований режим прийому: 25 мг що 4–6 год, або 50 мг що 6–8 годин перорально (також доступна ін'єкційна форма). Дименгідринат (*dimenhydrinate*) слід застосовувати в дозі 25–50 мг що 4–6 годин, препарат доступний у пероральній, ректальній та ін'єкційній лікарських формах [3,17,34]. Меклізин (*meclizine*), що також застосовується для лікування «захитування» і запаморочення, рекомендований до прийому в дозі 25 мг що 4–6 годин перорально [19,45]. Циклізин (*cyclizine*) слід приймати в дозуванні 50 мг що 8 годин перорально (також доступна ін'єкційна форма) [3,17,34]. Варто зауважити, що при комбінуванні зазначених препаратів із доксиламіном, необхідно уникати передозування, аби запобігти побічним ефектам [17].

*Застосування фенотіазинів.* Подібно до антагоністів *H1*-гістамінових рецепторів, похідні фенотіазину також довели свою ефективність і безпечність під час вагітності [3,17,30,34]. Ці препарати продемонстрували значний терапевтичний ефект для лікування тяжких симптомів НБВ у 3 РКД [8,30]. Прометазин

(*promethazine*) рекомендований у дозуванні 12,5–25 мг що 4–8 годин перорально або ректально (доступна ін'єкційна форма). Прохлорперазин (*prochlorperazine*) також є доступним у пероральній (5–10 мг що 6–8 годин), ректальній (25 мг 1–2 рази на добу) та ін'єкційній формі. Хлорпромазин (аміназин, *chlorpromazine*) застосовують у дозі 10–25 мг що 4–6 годин перорально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно; доступна ректальна форма препарату [3,17,34].

Через ризик розвитку екстрапірамідних порушень у разі тривалого застосування (як-от пізня дискінезія) *антагоністи дофамінових рецепторів* вважаються препаратами другої лінії, попри ефективність щодо симптомів НБВ [3,17,34]. Для лікування нудоти та блювання широко застосовують метоклопрамід (*metoclopramide*), який зокрема є прокінетиком, що може мати додаткову користь зважаючи на роль порушення моторики шлунково-кишкового тракту в розвитку НБВ [1,3,46]. Безпечність використання препарату під час вагітності, зокрема у I триместрі, була підтверджена численними переконливими доказами [34,46]. Метоклопрамід рекомендований для застосування в дозі по 5–10 мг що 6–8 годин перорально (але також доступний для внутрішньом'язового, внутрішньовенного та підшкірного введення). Задля запобігання появі побічних ефектів, тривалість прийому метоклопраміду може бути до 5 днів при максимальному дозуванні до 30 мг на добу, або 0,5 мг/кг маси тіла на добу (залежно від того, яка доза менша) [3,17,34]. Інший препарат цієї групи – домперидон (*domperidone*), перевага якого в меншому ризику екстрапірамідних порушень (завдяки поганому проникненню через гематоенцефалічний бар'єр), але дані щодо його безпечності обмежені [15,17]. Рекомендований режим прийому домперидону: 10 мг кожні 8 годин перорально, або 30–60 мг що 8 годин ректально [3,34].

При значних симптомах НБВ, що не піддається лікуванню іншими медикаментозними засобами, слід застосовувати ондансетрон (*ondansetron*) – препарат із групи *селективних антагоністів 5-HT3-серотонінових рецепторів* [3,17,34]. Існують докази того, що ондансетрон безпечний і ефективний, але через обмеженість цих даних його також слід використовувати як терапію другої лінії [1,3,34,36]. Поряд із дослідженнями, що не виявили негативного

Таблиця

## Рекомендовані препарати для контролю симптомів НБВ

| Препарат   | Дозування  |
|--|--|
| <b>Перша лінія</b>   |  |
| Піридоксин (В <sub>6</sub> )   | 10–25 мг що 6–8 год перорально   |
| Доксиламін + Піридоксин (В <sub>6</sub> )                                | 10 мг + 10 мг: 4 таблетки на день (1 зранку, 1 вдень, 2 перед сном, за необхідності можна збільшити до 8 таблеток на добу) перорально, або<br>20 мг + 20 мг: 1 таблетка на день, перед сном (можна збільшити дозу до ще двох таблеток: вранці та в обід) |
| Дифенгідрамін  | 25 мг що 4–6 год; 50 мг що 6–8 год перорально*<br>(у комбінації з доксиламіном – не більше 100 мг/добу)  |
| Дименгідринат  | 25–50 мг що 4–6 год перорально або ректально**<br>(у комбінації з доксиламіном – не більше 200 мг/добу)  |
| Меклізін   | 25 мг що 4–6 год перорально  |
| Циклізін   | 50 мг що 8 год перорально*   |
| Прохлорперазін   | 5–10 мг що 6–8 год перорально (або 3 мг буккально); 25 мг що 12–24 год ректально;<br>12,5 мг що 8 год внутрішньом'язово або внутрішньовенно  |
| Прометазин   | 12,5–25 мг що 4–8 год перорально або ректально*  |
| Хлорпромазін   | 10–25 мг що 4–6 год перорально*; 50–100 мг що 6–8 год ректально  |
| <b>Друга лінія</b>   |  |
| Метоклопрамід  | 5–10 мг що 6–8 год перорально***, за 30 хв до прийому їжі та сну<br>(максимальна тривалість – 5 днів)  |
| Домперидон   | 10 мг що 8 год перорально; 30–60 мг що 8 год ректально   |
| Ондансетрон  | 4 мг що 6–8 год, або 8 мг кожні 12 год перорально**,<br>16 мг на добу ректально<br>(уникати поєднання з блокаторами H <sub>1</sub> гістамінових рецепторів)  |
| <b>Третя лінія (кортикостероїди)</b><br><i>Додатково до антиеметиків</i> |  |
| Метилпреднізолон   | 125 мг на добу внутрішньовенно до покращення стану > з переходом на пероральний прийом преднізолону (40–50 мг на добу з поступовим зменшенням дози на 5–10 мг на тиждень до мінімальної ефективної)  |
| Гідрокортизон  | 100 мг що 8–12 годин внутрішньовенно до покращення стану > з переходом на пероральний прийом преднізолону (40–50 мг на добу з поступовим зменшенням дози на 5–10 мг на тиждень до мінімальної ефективної)  |

Примітки: \* — препарат також може застосовуватись внутрішньом'язово та внутрішньовенно, \*\* — препарат також може застосовуватись внутрішньовенно, \*\*\* — препарат також може застосовуватись внутрішньом'язово, внутрішньовенно та підшкірно.

впливу ондансетрону на плід, існують доказові дані, зокрема зі Шведського та Британського медичних реєстрів, які демонструють незначне підвищення ризику розвитку орофасціальних розщеплень і кардіальних септальних дефектів [6,38]. Таким чином, використання ондансетрону слід обмежувати пацієнтками, у яких не вдається адекватно контролювати НБВ за допомогою вищезазначених засобів, а також бажано призначати цей препарат після 10 тижня вагітності. Слід уникати комбінування ондансетрону з ліками, що пролонгують інтервал QT, підвищуючи ризик розвитку потенційно фатальних аритмій, зокрема з блокаторами H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів. Рекомендована доза препарату становить по 4 мг що 6–8 годин або по 8 мг що 12 годин, перорально (ондансетрон також доступний для ректального та внутрішньовенного введення) [3,17,34].

Останньою лінією терапії тяжких випадків НБВ є кортикостероїди [3,17,34]. Дані про ефек-

тивність застосування стероїдів при лікуванні НБВ є обмеженими та неоднозначними [2,49]. Існують докази збільшення ризику формування дефектів твердого піднебіння (OR=3,35, 95% CI 1,97–5,69) у плоду при застосуванні стероїдів у I триместрі вагітності [37,41]. Таким чином, кортикостероїди можуть бути застосовані в I триместрі вагітності тільки як остання лінія терапії та за умови, що користь для матері перевищує потенційний ризик для плоду. Кортикостероїди рекомендується додавати в терапію у комбінації з раніше призначеними антиеметиками [34]. Рекомендовані режими застосування: метилпреднізолон (methylprednisolone) — 60–125 мг на добу внутрішньовенно до покращення стану пацієнтки з переходом на пероральний прийом преднізолону (prednisolone) та поступовим зменшенням його дози до найменшої ефективної для контролю симптомів; гідрокортизон (hydrocortisone) — 100 мг що 8–12 годин в/в до покращення стану пацієнтки з ана-

логічним переходом на пероральний прийом преднізолону [3,17,34]. Жінкам, яким призначено кортикостероїди, необхідно забезпечити контроль артеріального тиску та провести скринінг на цукровий діабет [34].

Дозування та режими застосування вищезгаданих препаратів підсумовано в таблиці [3,17,34].

Оскільки гастроєзофагеальний рефлюкс часто простежується під час вагітності і може провокувати та посилювати НБВ, доцільним є використання препаратів, що зменшують кислотний рефлюкс. Серед них магній-, кальцій-, та алюмінійвмісні антациди, антагоністи H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів (циметидин, ранітидин), а також інгібітори протонної помпи (омепразол, пантопризол) [3,34].

Випадки найтяжчого перебігу НБВ потребують госпіталізації, внутрішньовенної регідратації та відновлення електролітного балансу [3,34]. Для регідратації рекомендовано використовувати фізіологічний розчин із додатковим калієм хлоридом (під контролем рівня електролітів у плазмі крові) [34]. Розчини декстрази навпаки не слід широко застосовувати, адже їх призначення може підвищити ризик енцефалопатії Верніке [34]. У разі необхідності введення таких розчинів задля уникнення розвитку побічних ефектів потрібно вводити високі дози вітаміну В<sub>1</sub> (до 100 мг на добу) [34]. Госпіталізовані пацієнтки також матимуть користь від оцінки ризику тромбоемболії (жінки з НГ мають у 2,5 раза вищий ризик тромбоемболічних ускладнень, 95% СІ 2–3,2) та профілактичного призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ) або компресійної білизни, якщо застосування НМГ протипоказане [34].

У випадках, що рефрактерні до будь-якої терапії, та за умови виключення інших причин нудоти і блювання необхідним може бути пере-

ривання вагітності за життєвими показаннями жінки [3,34].

## Висновки

НБВ є поширеним симптомокомплексом серед жінок у I триместрі вагітності, що може мати серйозні наслідки для фізичного та емоційного здоров'я жінки. Патомеханізм розвитку НБВ досі недостатньо вивчений, але тривають багатооб'єктивні дослідження, що здатні посприяти винайденню ефективних методів профілактики нудоти і блювання у вагітних. На сьогодні найбільш адекватним для групи високого ризику НБВ є превентивне призначення комбінації піридоксину та доксиламіну з моменту підтвердження вагітності. Об'єктивну оцінку симптомів НБВ та відповіді на призначену терапію значно полегшують уніфіковані шкали (PUQE, HELP). Це зі свого боку допомагає у виборі або корекції тактики лікування, адже перед кожним лікарем, що надає допомогу вагітній із НБВ, стоїть завдання призначення своєчасної та адекватної терапевтичної схеми, яке може містити як немедикаментозні засоби, так і лікарські препарати. У більшості випадків модифікація способу життя та лікування препаратами першої лінії ефективно зменшують вираженість симптомів НБВ та покращують якість життя жінки. У разі недостатньої ефективності таких заходів до схеми лікування додаються інші препарати, зокрема другої та третьої лінії, з обов'язковим врахуванням можливих взаємодій між лікарськими засобами. Якщо вагітна має ознаки НГ, або оцінку за PUQE  $\geq$  13 балів, вона підлягає госпіталізації і окрім антиеметичної терапії, потребуватиме регідратаційної терапії, відновлення електролітного балансу та тромбопрофілактики.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. (2014). Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 123(6): 1272–1279. doi: 10.1097/AOG.0000000000000242.
2. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. (2016). Interventions for treating hyperemesis gravidarum. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5): CD010607. doi: 10.1002/14651858.CD010607.pub2.
3. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. (2016). The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 38(12): 1127–1137. doi: 10.1016/j.jogc.2016.08.009.
4. Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B. (2007). Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 90(1): 15–20.
5. Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. (2018). ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 131(1): 15–30. doi: 10.1097/AOG.0000000000002456.
6. Danielsson B, Wikner BN, Källén B. (2014). Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in



- the infant. *Reprod Toxicol*. 50: 134–7. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.017.
7. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.
  8. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. (2000). Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol*. 17(4): 207–18. doi: 10.1055/s-2000-9424.
  9. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM. (2008). High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 141(1): 13–17. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.07.003.
  10. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrímsson IB, Vacic V, MacGibbon KW et al. (2018). Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nature Communications*. 9(1): 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03258-0>.
  11. Fejzo M, Rocha N, Cimino I, Lockhart SM, Petry CJ, Kay RG et al. (2023). GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. *Nature*. 625(7996): 760–767. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06921-9>.
  12. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. (1991). Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 4; 38(1): 19–24. doi: 10.1016/0028-2243(91)90202-v.
  13. Gadsby R, Barrie-Adshead AM, Jagger C. (1993). A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract*. 43(371): 245–248.
  14. Hammond N, Wang Y, Dimachkie MM, Barohn RJ. (2013). Nutritional neuropathies. *Neurol Clin*. 31(2): 477–489. doi: 10.1016/j.ncl.2013.02.002.
  15. Hishinuma K, Yamane R, Yokoo I, Arimoto T, Takahashi K, Goto M et al. (2021). Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone – an observational cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 47(5): 1704–1710. <https://doi.org/10.1111/jog.14709>.
  16. Hughes AE, Freathy RM. (2023). Nausea and vomiting in pregnancy linked to hormone from fetus. *Nature*. 625(7996): 670–671. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-03940-4>.
  17. Jarvis S, Nelson-Piercy C. (2011). Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ*. 342: d3606. doi:10.1136/bmj.d3606.
  18. Jennings LK, Mahdy H. (2023). Hyperemesis Gravidarum. *StatPearls*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>.
  19. Koch KL, Frissora CL. (2003). Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America*. 32(1): 201–234. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(02\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(02)00070-5).
  20. Koch KL. (2002). Gastrointestinal factors in nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 186(5): S198–203. doi: 10.1067/mob.2002.122598.
  21. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. (2002). Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 186(5): S228–231. doi: 10.1067/mob.2002.123054.
  22. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M et al. (2015). Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 18(15): 59. doi: 10.1186/s12884-015-0488-1.
  23. Koren G, Piwko C, Ahn E, Boskovic R, Maltepe C, Einarson A et al. Navioz Y, Ungar WJ. (2005). Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J Obstet Gynaecol*. 25(3): 241–244. doi: 10.1080/01443610500060651.
  24. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. (2008). Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 198(1): 71.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.051.
  25. Lacroix R, Eason E, Melzack R. (2000). Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol*. 182(4): 931–937. doi: 10.1016/s0002-9378(00)70349-8.
  26. Li L, Li L, Zhou X, Xiao S, Gu H, Zhang G. (2015) Helicobacter pylori Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015: 278905. doi: 10.1155/2015/278905.
  27. Li Q, Mitchell AA, Werler MM, Yau WP, Hernández-Díaz S. (2013). Assessment of antihistamine use in early pregnancy and birth defects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1(6): 666–74. e1. doi: 10.1016/j.jaip.2013.07.008.
  28. MacGibbon KW, Kim S, Mullin PM, Fejzo MS. (2021). HyperEmesis Level Prediction (HELP Score) Identifies Patients with Indicators of Severe Disease: a Validation Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 81(1): 90–98. doi: 10.1055/a-1309-1997.
  29. Maltepe C, Koren G. (2013). Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Int*. 2013: 809787. doi: 10.1155/2013/809787.
  30. Mazzotta P, Magee LA. (2000). A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs*. 59(4): 781–800. doi: 10.2165/00003495-200059040-00005.
  31. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. (1994). Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology*. 50(1): 27–37. doi: 10.1002/tera.1420500105.
  32. Miller AD. (1999). Central mechanisms of vomiting. *Dig Dis Sci*. 44(8): 39S–43S.
  33. Mohd Nafiah NA, Chieng WK, Zainuddin AA, Chew KT, Kalok A, Abu MA et al. (2022). Effect of Acupressure at P6 on Nausea and Vomiting in Women with Hyperemesis Gravidarum: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 1; 19(17): 10886. doi: 10.3390/ijerph191710886.
  34. Nelson-Piercy C, Dean C, Shehmar M, Gadsby R, O'Hara M, Hodson K et al. (2024). The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69). *BJOG*. 00: 1–30. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17739>.
  35. Niebyl JR. (2010). Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 14; 363(16): 1544–1550. doi: 10.1056/NEJMcp1003896.
  36. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. (2014). Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 124(4): 735–742. doi: 10.1097/AOG.0000000000000479.

37. Park–Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L et al. (2000). Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 62(6): 385–392. doi: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TER-A5>3.0.CO;2-Z.
38. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. (2013). Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med*. 28; 368(9): 814–823. doi: 10.1056/NEJMoa1211035.
39. Petry CJ, Ong KK, Beardsall K et al. (2018). Vomiting in pregnancy is associated with a higher risk of low birth weight: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 18(133). <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1786-1>.
40. Pope E, Maltepe C, Koren G. (2015). Comparing pyridoxine and doxylamine succinate-pyridoxine HCl for nausea and vomiting of pregnancy: A matched, controlled cohort study. *J Clin Pharmacol*. 55(7): 809–814. doi: 10.1002/jcph.480.
41. Pradat P, Robert–Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. (2003). Contributors to the MADRE database. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 67(12): 968–970. doi: 10.1002/bdra.10134.
42. Rotman P, Hassin D, Mouallem M, Barkai G, Farfel Z. (1994). Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: association with abnormal liver function. *Isr J Med Sci*. 30(3): 225–228.
43. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. (1991). Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol*. 78(1): 33–36.
44. Shaban MM, Kandil HO, Elshafei AH. (2014). Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *The American Journal of the Medical Sciences*. 347(2): 101–105. doi: 10.1097/maj.0b013e31827bef91.
45. Shapiro S, Kaufman DW, Rosenberg L, Slone D, Monson RR, Siskind V, Heinonen OP. (1978) Meclizine in pregnancy in relation to congenital malformations. *Br Med J*. 1(6111): 483. doi: 10.1136/bmj.1.6111.483.
46. Sun L, Xi Y, Wen X, Zou W. (2021). Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 16(9): e0257584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257584>.
47. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. (1995). Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 173(3): 881–884. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90359-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90359-3).
48. Weigel MM, Weigel RM. (1989). Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol*. 96(11): 1304–1311. doi: 10.1111/j.1471-0528.1989.tb03228.x.
49. Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. (2003). A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol*. 102(6): 1250–1254. doi: 10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.013.
50. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, Fejzo MS. (2011). Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 204(3): 230. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.018.

**Відомості про авторів:**

**Петренко Євген Вікторович** — лікар акушер-гінеколог, асистент каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Космічна, 17. <https://orcid.org/0000-0002-4679-3347>.

**Бондаренко Лілія Анатоліївна** — лікар-інтерн 3-го року навчання каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Космічна, 17. <https://orcid.org/0000-0002-6002-4835>.

Стаття надійшла до редакції 16.03.2024 р.; прийнята до друку 15.06.2024 р.