

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**УДК: 618.3 – 008.6:616.859.1+ 33-008.3+ 08**

**НУРНАЗАРОВА ГУЛБАХОР НУРИТДИНОВНА**

**НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ТОШНОТЫ И  
РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ**

**5A720101 – Акушерство и гинекология**

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**Научный руководитель: д.м.н., проф. Расуль-Заде Ю.Г.**

**Ташкент-2014**

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....   | 4  |
| ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 9  |
| ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ, МЕТОДАХ ЕЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ..... | 9  |
| 1.1 .Этиология и патогенез рвоты беременных.....   | 9  |
| 1.2. Оценка степени тяжести рвоты беременных .....   | 26 |
| 1.3. Особенности лечения рвоты беременных.....   | 28 |
| 1.4. Основные механизмы действия антагонистов серотониновых рецепторов .....   | 30 |
| СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....   |    |
| ГЛАВА II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....  | 34 |
| 2.1. Общая характеристика обследованного контингента беременных .....  | 34 |
| 2.1.1. Клинические методы исследования .....   | 36 |
| 2.1.2. Биофизические методы исследования .....   | 40 |
| 2.1.3. Лабораторные методы исследования.....   | 41 |
| ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....  | 45 |
| 3.1. Общая клиническая характеристика обследованных женщин .....   | 45 |
| 3.2. Оценка эффективности лечения беременных с тошнотой и рвотой с использованием осетрона и эссенциале Н.....       | 52 |
| 3.3. Динамика клинико- лабораторных показателей после проводимой терапии в обследованных группах .....               | 55 |
| 3.4. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин, перенесших тошноту и рвоту беременных.....         | 65 |

|  |    |
|--|----|
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                               | 70 |
| ВЫВОДЫ.....                                    | 86 |
| РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКУ ..... | 87 |
| ЛИТЕРАТУРА.....                                | 88 |

## Список принятых сокращений

АЛТ - аланин-аминотрансфераза

АСТ - аспартат-аминотрансфераза

ДВС - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

СОРП – синдром ограничения роста плода

РБ - рвота беременных

ТТГ - тиреотропный гормон

СТГ - соматотропный гормон

ХГЧ - хориальный гонадотропин человека

E<sub>2</sub> - эстрадиол

E<sub>3</sub>-эстриол

АКТГ- адренотропный гормон

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

ЦНС- центральная нервная система

IL-1 - интерлейкин 1

IL-4 - интерлейкин 4

IL-6 - интерлейкин 6

IgA, IgM, IgG - иммуноглобулины классов А, М, G

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема токсикоза I половины беременности — одна из актуальных в современном акушерстве, поскольку эта форма патологии относится к распространенным и тяжелым осложнениям беременности. Как известно, токсикозами называют состояния беременных женщин, возникающие в связи с развитием плодного яйца или отдельных его элементов и характеризующиеся множественностью симптомов, из которых наиболее постоянными и выраженными являются нарушения функции ЦНС, сосудистые расстройства и нарушение обмена веществ. При удалении или гибели плодного яйца заболевание, как правило, прекращается.

Эти состояния беременных классифицируют по сроку возникновения. Различают ранние токсикозы и гестоз (поздний токсикоз). Ранний токсикоз возникает в I триместре и, как правило, проходит в начале в II триместра беременности. Гестоз возникает во втором или третьем триместрах беременности.

Выделяют часто встречающиеся (рвота беременных, слюнотечение) и редкие формы раннего токсикоза (дерматозы беременных, остеомалация, тетания, острая желтая атрофия печени, бронхиальная астма беременных).

В данной работе будет более подробно рассмотрено наиболее частое клиническое проявление раннего токсикоза, а именно рвота беременных.

По данным литературы, около 80% беременных испытывают тошноту и рвоту на протяжении беременности [Грицак Е.В., 2011; Каримова И.Ш., 2008; Pasternak В., 2013]. Рвота беременных (РБ) - состояние, сопровождающееся возникновением повторных приступов рвоты во время беременности, что приводит к гиповолемии, электролитному дисбалансу, нарушению кислотно-основного состояния, дефициту питательных веществ, и потере веса беременной; обычно женщинам, страдающим рвотой беременных, при ее тяжелом течении требуется стационарное лечение [Говорухина Е.М., 2005; Скоркина С.М., 2005; Askling J., 2009; Klebanoff M.A., 2005].

Частота рвоты беременных не имеет тенденции к снижению и составляет, по данным ряда авторов, от 8,5 до 13,5% [Линников В.И., 2008, Basso O., 2010; Mazzotta P., 2007; Tsang I.S., 2010]. Частота этого осложнения беременности значительно возрастает при многоводии, пузырном заносе и других состояниях, ассоциированных с повышением уровня в крови гормонов беременности. Высокая частота развития патологии обусловлена неудовлетворительным состоянием здоровья беременных, а также воздействием стрессорных раздражителей, обеспечивающих не только развитие компенсаторно-приспособительных реакций, но и усиливающих механизмы дезадаптации в процессе развития беременности.

До настоящего времени отсутствуют систематизированные представления об этиологии и патогенезе рвоты беременных. В литературе накопилось более 30 теорий возникновения токсикозов беременных. Вот некоторые из них: интоксикационная теория [Ляличкина Н.А., 2001; Child T.J., 2009], аллергическая [Городничева Ж.А., 2002; El. Younis С.М., 2008]; гормональная [Сидельникова В.М., 2005; Lao T.T., 2008], нейрорефлекторная [Говорухина Е.М., 2005; Савельева Г.М., 2005; Ноо J.J., 2007].

Рвота беременных возникает между 4 и 10 неделями гестации и обычно прекращается примерно к 20-недельному сроку беременности. Приблизительно у 10% женщин с рвотой беременных симптомы заболевания сохраняются на протяжении всей беременности [Каримова И.Ш., 2008; La Marca A., 2008].

Согласно данным литературы, до введения в практику внутривенных инфузий смертность от неукротимой рвоты беременных составляла 159 смертей на 1 млн. родов [Параксевова С.А., 2011].

Выраженная тошнота и рвота остаются на 3-м месте среди причин госпитализации беременных женщин [Дубская Н.М., 2007; Bashiri A., 2005; Gadsby R., 2003; Hershman J.M., 2005; Leylek O.A., 2009]. У пациенток, страдающих рвотой беременных, развиваются дегидратация, метаболические

и электролитные нарушения, а также выраженные нарушения содержания витаминов. При тяжелом течении рвоты беременных отмечаются такие осложнения, как энцефалопатия Вернике, спазм церебральных артерий, коагулопатия и периферическая нейропатия [Несват Л.М. 2008, Bennett T.A. 2008, Reichmann J.P. 2012]. Кроме того, при чрезмерной рвоте беременных может произойти разрыв пищевода и возникнуть пневмомедиастинум [Bainbridge E.T. 2004]. У большинства пациенток использование внутривенных инфузий, витаминотерапии и коррекция электролитного баланса приводят к уменьшению выраженности симптомов и предотвращают развитие серьезных осложнений. Если эффект недостаточен, дополнительно назначаются противорвотные средства. В нескольких рандомизированных сериях наблюдений была проведена сравнительная оценка эффективности различных видов терапии РБ, включающих назначение кортикостероидов, инъекции АКТГ, введение диазепама или использование акупунктуры. Ни один из методов лечения РБ не обнаружил преимуществ перед другими [Child T.J. 2009]. В случаях развития РБ, рефрактерной к фармакологической терапии, используется питание через назогастральный зонд или исключительно парентеральное питание [Солодилова А.А. 2004, Ghosh S. 2006]. Иногда, несмотря на дополнительное-питание, состояние пациентки прогрессивно ухудшается, что требует прерывания беременности. A.Jarnfelt-Samsioe, G.Samsioe, G.M.Velinder (2007) сообщают о прерывании приблизительно 2% беременностей при развитии тяжелой формы раннего токсикоза.

При тяжелом течении рвоты беременных, беременность в дальнейшем может осложняться развитием гестоза, преждевременными родами, рождением детей с малой массой тела или детей с аномалиями развития [Goodwin T.M. 2004, Klebanoff M.A. 2005, Mazzotta P. 2007].

Следует отметить, что у женщин, страдающих РБ, снижается риск самопроизвольного прерывания беременности [Einarson A. 2005, Hasegawa K. 2007, Zhang J. 2009].

Все вышеизложенное определяет выбор темы и актуальность исследования.

**Цель работы.** Обосновать клиническую эффективность ингибиторов 5-HT<sub>3</sub> рецепторов серотонина в лечении тошноты и рвоты беременных.

**Задачи исследования:**

1) Провести клинико-лабораторную оценку эффективности различных вариантов лечения тошноты и рвоты беременных.

2) Изучить течение беременности и родов у женщин, перенесших тошноту и рвоту, в зависимости от варианта лечения.

3) Изучить перинатальные исходы родов у женщин, перенесших тошноту и рвоту, в зависимости от варианта лечения.

**Научная новизна исследования.**

Разработано комплексное лечение тошноты и рвоты с применением ондансетрона (осетрона) и эссенциле Н.

В работе показано, что терапия тошноты и рвоты беременных с помощью ингибиторов 5-HT<sub>3</sub> рецепторов серотонина в комплексе с эссенциле Н может заключаться не только в купировании имеющейся симптоматики, но и в успешном предупреждении её рецидивов.

**Практическая значимость исследования.**

Дополнение стандартной терапии тошноты и рвоты беременных осетроном и эссенциле Н способствует более раннему регрессу симптомов осложнения и пролонгированию беременности.

В сравнительном аспекте с традиционной рекомендуемая терапия тошноты и рвоты способствует снижению гестационных осложнений и улучшению перинатальных результатов.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на кафедральном заседании кафедры акушерства и гинекологии, а также на конференции молодых ученых ТМА.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты проведенной работы внедрены в отделение патологии беременных

родильного комплекса №4 ГKB им. И. Эргашева г. Ташкента, а также используется при обучении студентов ТМА.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 4 работ, из них 2 журнальных статей и 2 тезисов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 102 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, а также результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 2 рисунками. Библиографический указатель включает 150 источников, 44 из них зарубежные.

# **ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ, МЕТОДАХ ЕЕ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ**

### **1.1. Этиология и патогенез рвоты беременных**

Широко распространена гипотеза, что первопричиной развития рвоты беременных являются эндокринные нарушения. Данная теория основана на том, что действие гормонов, продукция которых начинается (хориальный гонадотропин) или усиливается (прогестерон; эстрогены) при беременности, может приводить к развитию рвоты беременных. У женщин, страдающих РБ, уже в самые ранние сроки беременности выявляется более высокий уровень гормонов по сравнению с таковым при неосложненной беременности [1,49, 76, 100].

Поскольку рвота беременных начинается в самые ранние сроки беременности (5-8 недель), многие исследователи связывают ее возникновение с влиянием прогестерона и ХГЧ [48, 70].

Появление в крови ХГЧ часто считают наиболее вероятной причиной развития РБ, в связи с тем, что максимальная частота развития РБ отмечена в те сроки беременности, когда уровень ХГЧ наиболее, высок. Кроме того, рвота беременных практически всегда встречается при состояниях, сопровождающихся значительным повышением уровня ХГЧ - при многоплодной беременности, пузырном заносе, при беременности плодом женского пола или плодом с синдромом Дауна [62, 98].

Каким образом высокий уровень ХГЧ приводит к развитию рвоты беременных, остается не до конца ясным. Предполагаемые механизмы включают стимулирующий эффект на секреторную функцию желез верхних отделов ЖКТ или же функцию щитовидной железы благодаря структурному подобию ХГЧ и ТТГ [102, 116, 124].

Значительное повышение уровня сывороточного ХГЧ у пациенток с РБ по сравнению с аналогичным показателем у женщин с физиологически протекающей беременностью отмечено многими исследователями [47, 62].

Существует мнение, что развитие РБ вызвано не просто повышением уровня ХГЧ, но появлением особых изоформ данного гормона [76]. Появление различных изоформ ХГЧ связывают с влиянием генетических факторов, этим может быть объяснена разница в частоте развития РБ в различных популяционных группах [12, 70]. Как известно, высокая частота развития РБ-отмечена в Новой Зеландии, Индии, Пакистане, Азии и Африке. Частота РБ у женщин-Северной Америки сопоставима с таковой у женщин в Европе и меньше, чем у индейских женщин и эскимосов [3, 23, 112,137].

В работах последних лет прослеживается взаимосвязь между развитием РБ и высоким уровнем ХГЧ, однако роль ХГЧ в возникновении РБ остается не до конца ясной. Многие беременные с высоким уровнем ХГЧ не страдают РБ; в то же время хорионкарцинома, для которой характерен высокий уровень ХГЧ, не сопровождается тошнотой и рвотой:

У части женщин страдающих РБ симптомы данного заболевания сохраняются и во II триместре беременности, когда уровень ХГЧ постепенно - снижается. Известно, что назначение ХГЧ в лютеиновую фазу цикла при диагностике недостаточности лютеиновой фазы не сопровождается симптоматикой РБ. Приведенные выше данные не подтверждают гипотезу относительно роли высокого уровня ХГЧ как единственного фактора, приводящего к развитию РБ [102].

Известно, что РБ наблюдается особенно часто в I триместре, когда гормональная активность желтого тела наиболее высока; ряд исследователей прослеживают взаимосвязь между развитием РБ и уровнем прогестерона. Рядом исследователей выявлен аномально высокий уровень прогестерона у пациенток с РБ [49, 70].

В то же время корреляционная взаимосвязь между уровнем прогестерона в крови и тяжестью рвоты беременных прослеживается не

всеми исследователями [71]. Так, A.Jarnfelt-Samsioe, K.Bremme, P.Eneroth (2006) отметили снижение содержания в крови уровня прогестерона у женщин, страдающих РБ [111].

Fitz Gerald С.М. (2004) [93] описывает уменьшение выраженности симптоматики изучаемой патологии после лечения прогестероном в группе женщин с токсикозом I половины беременности.

Беременность, возникшая в процессе стимуляции овуляции, а также беременность, во время которой назначался прогестерон для поддержания функции желтого тела, не сопровождается более частым развитием РБ. Это свидетельствует о том, что высокий уровень прогестерона (как эндогенный, так и экзогенный) сам по себе не приводит к развитию рвоты беременных [70, 71].

### **Влияние эстрогенов**

РБ сопровождается состояниями, ассоциированными с высоким уровнем эстрогенов, такие, как высокий индекс массы тела [10], первая беременность [16], а также неопущение яичек в мошонку у плода [26,32]. Эти факты в совокупности с тем, что тошнота является частым побочным эффектом лечения эстрогенами, служат подтверждением гипотезы о существовании взаимосвязи между повышением уровня эстрогенов и развитием РБ.

В ряде исследований указано на значительное повышение уровня эстрадиола у пациенток, страдающих РБ [49, 82].

Высокий уровень эстрогенов является причиной замедленного пассажа пищи по кишечнику и замедляет опорожнение желудка, в результате наблюдается задержка жидкости в ЖКТ.

A.Jarnfelt-Samsioe (2006) [111] указывает, что рвота беременных чаще развивается у тех женщин, которые при использовании оральных контрацептивов предъявляли жалобы на тошноту и рвоту. Вероятно, РБ развивается у пациенток, более чувствительных к побочным эффектам эстрогенов.

В то же время следует отметить, что при беременности, индуцированной методами вспомогательной репродукции, уровень циркулирующих в крови эстрогенов очень высок, но при этом не отмечено увеличение частоты рвоты беременных. Кроме того, симптоматика РБ более выражена в I триместре беременности, тогда как уровень эстрогенов прогрессивно нарастает на протяжении всей беременности.

Таким образом, в отечественной и зарубежной литературе последних лет приводятся неоднозначные данные относительно роли высокого уровня эстрогенов как патогенетического фактора развития рвоты беременных.

### **Роль гормонов щитовидной железы**

Известно, что во время беременности происходит физиологическая стимуляция щитовидной железы. Иногда уровень гормонов щитовидной железы отклоняется от нормальных значений, что приводит к развитию состояния, называемому транзиторным гестационным тиреотоксикозом. Транзиторный гестационный тиреотоксикоз - наблюдается у 2/3 женщин, страдающих рвотой беременных [92].

У пациенток с РБ выявлен значительно более высокий уровень тироксина по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля (пациентки с неосложненным течением гестации, сопоставимые по сроку беременности) [98].

Стимуляция функции щитовидной железы при беременности может осуществляться за счет различных механизмов. Так, под влиянием эстрогенов повышается продукция тиреоидсвязывающего глобулина, при этом уменьшается уровень свободного тироксина [103, 116]. Высокий клиренс йода может приводить к стимуляции щитовидной железы для компенсации относительного йодного дефицита [105].

Снижение концентрации альбуминов и повышение концентрации свободных жирных кислот влияет на связывание гормонов щитовидной железы [123]. В связи со структурным подобием ХГЧ и ТТГ увеличение уровня ХГЧ может вызывать стимуляцию щитовидной железы [116].

Высокая частота транзиторного гипертиреозидизма у больных с РБ связана с высоким уровнем циркулирующего в крови ХГЧ, гиперчувствительностью рецепторов щитовидной железы к ХГЧ, а также, вероятно, с продукцией изоформ ХГЧ, оказывающих более выраженное стимулирующее влияние на щитовидную железу [92, 125]. Следует отметить, что при максимальном повышении уровня ХГЧ при физиологически протекающей беременности уровень ТТГ в сыворотке крови резко снижается, являясь, зеркальным отражением пика выброса ХГЧ [116, 137].

Таким образом, ХГЧ играет важную роль как причина гипертиреозидизма; гиперстимуляция щитовидной железы в случаях развития пузырного заноса и многоплодной беременности ассоциирована с высоким уровнем ХГЧ в крови [111, 112]. В семьях с гестационным гипертиреозидизмом и повторяющейся рвотой беременных была выявлена гиперчувствительность к тиреотропному гормону. У членов таких семей отмечено появление РБ, при этом уровень ХГЧ в крови оставался в пределах нормальных значений. У пациенток данной группы была выявлена мутация во внеклеточном домене у рецепторов к ТТГ, что делало их чувствительными к нормальному уровню ХГЧ [102].

Существует гипотеза, что транзиторный гипертиреозидизм при рвоте беременных может быть вызван особой разновидностью ХГЧ, которая приводит к чрезмерной стимуляции щитовидной железы. Как оказалось, одна из изоформ ХГЧ значительно чаще встречается в популяции женщин, страдающих РБ и гестационным тиреотоксикозом по сравнению с контрольной группой женщин с физиологическим течением гестации [50,75, 100].

Гипертиреозидизм ассоциирован с тяжестью течения рвоты беременных. В проспективном исследовании у пациенток с РБ и гипертиреозидизмом чаще выявлялись нарушения электролитного баланса, повышение активности

ферментов печени; симптоматика рвоты беременных у пациенток данной группы больных была наиболее выраженной [50].

J.P.Grun, S.Meuris, P.De Nayer et al. (2006) в своих исследованиях показали, что степень повышения тиреотропной активности у беременных коррелирует с тяжестью РБ [102]. Таким образом, клинические наблюдения подтверждают взаимосвязь между уровнем ХГЧ и ТТГ.

### **Роль лептина в возникновении рвоты беременных**

Лептин - это циркулирующий в крови гормон, участвующий в регуляции массы тела; лептин имеет структурное подобие с цитокинами. Известно, что лептин вырабатывается исключительно в белой жировой ткани, его главная функция состоит в регуляции аппетита и усилении потребления энергии путем взаимодействия с другими факторами, такими как кортизол, тиреоидные гормоны и инсулин [54,124].

В последние годы появляются сообщения, что лептин вырабатывается и другими структурами, такими, как гипоталамус [19], гипофиз [40], эпителий желез дна желудка [55], скелетная мускулатура [71], эпителий молочных желез [45] и плаценты [23].

Повышение уровня лептина может наблюдаться при некоторых состояниях, обусловленных беременностью, таких как преэклампсия [64, 72] и гестационный сахарный диабет [78].

Значительное снижение уровня лептина было выявлено и при других клинических ситуациях с отрицательным энергетическим балансом, например, при голодании [15, 120,129].

### **Роль коры надпочечников**

Diav-Citrin O.L (2008) [84] было описано уменьшение выраженности симптомов РБ при назначении терапии кортикостероидами. Ряд исследователей указывают на то, что и симптоматика заболевания, и анатомические изменения в коре надпочечников у пациенток с РБ схожи с таковыми при аддисоновой болезни и недостаточности коры надпочечников у животных [111,124]. На приведенных фактах базируется гипотеза, согласно

которой недостаточность коры надпочечников имеет отношение к развитию РБ. Это может быть связано как с недостаточной продукцией АКТГ, так и с неспособностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы отвечать увеличением образования глюкокортикоидов в ранние сроки беременности.

Данная гипотеза подтверждается выявлением более низкого уровня кортизола у пациенток с РБ по сравнению с группой женщин с физиологическим течением беременности [84,145].

В то же время существует мнение, что при РБ происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В проспективных контролируемых наблюдениях был обнаружен высокий уровень АКТГ и кортизола у пациенток с РБ по сравнению с показателями группы контроля [58, 98].

Однако остается не вполне ясным, почему при анорексии, булимии и голодании имеющая место активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы не сопровождается появлением рвоты [104].

### **Изменения иммунологического статуса у пациенток с рвотой беременных**

Не все из перечисленных теорий учитывают влияние развивающегося плодного яйца на материнский организм. Несомненно, главным этиологическим фактором развития раннего токсикоза является наличие плодного яйца в материнском организме. В связи с этим заслуживают большого внимания иммунологические аспекты патогенеза раннего токсикоза [12, 28].

Почти на всех стадиях репродуктивного процесса у животных и человека прослеживается влияние иммунологических регулирующих механизмов [16]. Они являются одной, из многих движущих сил процессов эмбриогенеза как в норме, так и при патологии;

Бесплодие и оплодотворение, органогенез, иммунологическая защита плода, самопроизвольное прерывание, беременности, преждевременные

роды, токсикозы, резус-конфликт, возникновение родовой деятельности, лактация и передача иммунитета от матери к плоду в той или иной степени обусловлены влиянием иммунологических факторов [23, 38].

Согласно иммунологической теории, ранний токсикоз рассматривают как иммунобиологический, конфликт между антигенными системами матери и плода. Ведущая роль в этом конфликте отводится снижению степени, иммунологической толерантности [43, 65, 67].

Иммунологическая система организма оказывается вовлеченной в определенные изменения, направленные на сохранение: полуаллогенного плода [68]. Начиная с первых делений оплодотворенной яйцеклетки и до завершения развития внутриутробного плода, он является на половину генетически чужеродным для матери; так как обладает строго специфичным набором антигенов [40, 58]. В тканях животных антигены обнаруживаются с 6-8 дня- зародышевой жизни, а у человека с 6 недель эмбрионального периода [110].

Видимо, иммунологическая, несовместимость матери и плода является закономерной и отражает общебиологический закон сохранения постоянства внутренней среды. Иммунологическая реакция женщин на развивающийся плод тем более естественна, что существует постоянный контакт между зародышем и матерью через кровь, который начинает осуществляться уже на стадии развития желточного мешка.

Установлено, что плацента беременной женщины проницаема для растворимых эмбриональных антигенов, внезародышевых образований [39].

Кроме того, через плаценту могут проходить эритроциты, лимфоциты, клетки трофобласта [99], а в конце беременности через плацентарный барьер проникают тромбоциты, клетки тканей плода [125, 147]. Было установлено, что существует два пика, проникновения лимфоцитов эмбриона в кровотоки матери с 8-ой недели онтогенеза до конца I триместра беременности и за сутки до родов [43]. Следовательно, существует реальная возможность иммунизации, а при определенных условиях и сенсибилизации материнского

организма факторами крови плода и его тканевыми элементами [37, 68]. Однако реакция отторжения в норме происходит не сразу. Из многочисленных механизмов, обеспечивающих адаптационный иммунитет и препятствующих гиперсенсibilизации, большое значение имеют:

а) повышение уровня гормонов, продуцируемых плацентой, особенно ХГЧ [22];

б) ингибция субпопуляции Т-лимфоцитов "блокирующими факторами" сыворотки, к которым относится  $\alpha$ -фетопротеин,  $\gamma$ -глобулин и трофобластический глобулин [24].

При исследовании концентрации в крови белков "зоны беременности" у больных с рвотой беременных параллельно снижению уровня трофобластического  $\beta$ -глобулина отмечено повышение концентрации плацентарного  $\alpha_2$ -микроглобулина, который не выявляется при неосложненном течении I триместра беременности [24].

Видимо, в организме женщины при физиологическом течении беременности развиваются иммунологические реакции, как трансплантационного иммунитета, так и иммунологической толерантности. Между этими двумя процессами существует динамическое равновесие, регулируемое многими факторами и обуславливающее оптимальные условия для развития плода.

В соответствии с иммунологической теорией РБ является результатом чрезмерной активации иммунной системы, которая может участвовать в синтезе плацентарных гормонов [110]. В проспективных когортных исследованиях было выявлено повышение концентрации плодовой ДНК в плазме у пациенток с РБ по сравнению с данным показателем у женщин с физиологически протекающей беременностью [125]. Данный факт подтверждает взаимосвязь между развитием РБ и иммунологическим взаимодействием между беременной женщиной и ее плодом.

О.А.Leylek, М.Тoyaksi, Т.Erselcan et al. (2009) [125] выявили у пациенток с рвотой беременных тенденцию к преобладанию Т-хелперов по

сравнению с аналогичными показателями группы контроля. У пациенток, страдающих рвотой беременных, был выявлен значительно более высокий уровень IgG, IgM, G3 и C4 фракций комплемента [10, 15]. Этими авторами, также была выявлена положительная корреляция между уровнями IgG, IgM и преобладанием гипертиреозидизма при РБ; уровень ХГЧ коррелировал с количеством лимфоцитов и IgM.

Голодание обычно приводит к подавлению иммунной системы, однако приведенные факты указывают на активацию иммунной системы при РБ.

Таким образом, иммунологическая атака плодом материнского организма является важнейшим фактором, приводящим к возникновению рвоты беременных. На 4-5-ой неделе беременности в организм матери начинают поступать антигены плода, с чем связано появление симптомов раннего токсикоза, которые нарастают, если иммунологическая атака плодом организма матери не уменьшается [23, 39].

В настоящее время возможность иммунизации беременной элементами плодного яйца твердо установлена. Однако вопрос о роли аутоиммунизации женщин в патогенезе раннего токсикоза до сих пор окончательно не разрешен.

Сроки появления рвоты беременных совпадают с началом кровообращения и накоплением полисахаридов в хорионе, прекращение же с началом высокой активности ферментов в плаценте (на 14-15 неделе беременности) [99]. Наибольшая выраженность рвоты наблюдается в период, когда начинается усиленная пролиферация лимфоидной ткани и выход лимфоцитов в венозную кровь.

При раннем токсикозе отмечается нарастание уровня антител к антигенам тканей плода и внезародышевых образований, а также к антигенам тканей материнского организма. При этом наибольший титр антител был обнаружен к антигенам тканей матки и легкого, селезенки и тимуса плода [23, 68]. Эти показатели коррелировали со степенью тяжести токсикоза.

По-видимому, ранний токсикоз отражает частичную недостаточность механизмов предотвращения, атаки иммунной системы матери на ткане или органоспецифические антигены, ассоциированные с плацентой [12]. Поэтому в своих исследованиях многие авторы приходят к заключению об иммунной природе токсикозов [10,15, 45,125].

Ранний токсикоз характеризуется глубокими изменениями реактивности организма беременной женщины на клеточном уровне. Так, нарастает количество ЕАС-розеткообразующих клеток при уменьшении В-розеткообразующих клеток, резко снижается количество иммуноглобулинзависимых киллеров и увеличивается содержание естественных киллеров [12]. При тяжелых формах рвоты беременных увеличивается содержание и у этих больных уменьшается активность лизоцима [15].

При изучении иммунологического статуса у пациенток с РБ была обнаружена взаимосвязь с изменениями гормонального статуса. Так, была выявлена положительная корреляция между уровнем ИЛ-6 и 3-ХГЧ [99].

При сравнении уровней ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF $\alpha$  у пациенток с РБ, беременных с физиологически протекающей беременностью и у женщин вне беременности обнаружено значительное повышение уровня TNF $\alpha$  при рвоте беременных [125].

Следует заключить, что иммунологические аспекты ранних токсикозов являются до конца нерешенной проблемой и нуждаются в более глубоком исследовании.

### **Роль инфицирования *Helicobacter pylori***

Имеются многочисленные сообщения о связи рвоты беременных с инфицированием *Helicobacter pylori* [46, 55, 104].

В одном из исследований использовалось гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки, что является «золотым стандартом» для диагностики данной инфекции; при этом у 95% пациенток с РБ была выявлена *H. pylori* по сравнению с 50% выявления в контрольной группе

[56]. Этими авторами также была выявлена большая концентрация *H.pylori* в антральном отделе желудка у пациенток, страдающих РБ; показано, что степень обсемененности *H.pylori* коррелирует с выраженностью симптомов рвоты беременных.

Инфицирование *H.pylori* у беременных может быть связано с изменениями pH желудочного секрета или изменениями в иммунной системе, обусловленными беременностью. Манифестация субклинически протекающего инфицирования *H.pylori* возможна и в связи возникновением застоя желудочного содержимого у беременных [63]. Существует мнение, что изменения гуморального и клеточно-зависимого звеньев иммунитета могут быть причиной повышения чувствительности к инфицированию *H.pylori* при беременности [73].

Интересным представляется тот факт, что у пациенток с резистентностью к стандартной терапии рвоты применение антибиотиков привело к ликвидации клинических симптомов РБ [69, 85].

До настоящего времени не проводились рандомизированные контролируемые исследования результатов, подобного лечения пациенток с рвотой беременных.

Взаимосвязь между развитием РБ и инфицированием *H.pylori* может служить возможным объяснением различий в частоте развития раннего токсикоза у женщин, относящихся к различным; этническим группами так как *H.pylori* встречается с различной частотой в разных популяциях [90]. Однако в этой гипотезе не учтена роль сопутствующих факторов, таких, как низкий социоэкономический статус, который обычно имеет место как при инфицировании *H.pylori*, так и при развитии рвоты беременных [45, 95, 122].

В сравнительных исследованиях получены убедительные доказательства, взаимосвязи между социоэкономическим статусом и инфицированием *H.pylori* у беременных [104].

Хотя инфицирование *H.pylori* чаще имеет место у пациенток с ранним токсикозом, большинство беременных инфицированных *H.pylori* не

страдают РБ. Считается, что повышенная чувствительность к *H.pylori* вторична по отношению к уровню стероидов или изменениям иммунной системы. Если инфекция имеет отношение к повышению уровня стероидных гормонов, эффекты должны проявляться максимально в конце беременности, в то время как функции иммунной системы активированы у пациенток с РБ, поэтому повышение уровня стероидных гормонов не может быть причиной высокой чувствительности пациенток к инфекции. Более вероятно, что повреждение ЖКТ, связанное с чрезмерной РБ, повышает чувствительность к субклинически протекающему инфицированию *H.pylori* [109,115].

### **Нарушения перистальтики желудка и кишечника**

Во время беременности половые стероиды вызывают понижение активности гладкой мускулатуры желудка и кишечника, это приводит к замедленному пассажу пищи по тонкому и толстому кишечнику и замедленному опорожнению желудка, что может быть причиной тошноты [95, 109, 118,138].

В одном из исследований проводилось сравнение скорости опорожнения желудка у пациенток с РБ и у здоровых беременных, при этом, вопреки ожиданиям, наблюдали ускоренное опорожнение желудка у пациенток с РБ [127]. Данное наблюдение противоречит гипотезе относительно роли измененной перистальтики желудка и кишечника как причины РБ.

### **Сдавление сфинктера пищевода**

Нередко у беременных имеет место гастроинтестинальный рефлюкс, возникновение которого связано с прогрессирующим снижением запирающей функции нижнего сфинктера пищевода [69, 85, 127]. В ряде исследований есть подтверждение взаимосвязи между прогрессирующим снижением запирающей функции нижнего сфинктера пищевода и повышением уровня эстрогенов и прогестерона в комбинации с увеличением матки [57,81, 118].

## **Влияние повышенной секреции желез желудочно-кишечного тракта**

РБ может возникать в результате растяжения верхних отделов желудочно-кишечного тракта за счет повышенной секреции и накопления жидкости в желудке. Повышение секреции всегда отмечается во время физиологически протекающей беременности, но в случаях патологически протекающей беременности, например, при пузырьном заносе, синдроме гиперстимуляции яичников, повышение секреции желез ЖКТ обусловлено повышением уровня тропных гормонов гипофиза [56]. Эти наблюдения подтверждают тот факт, что гонадотропины могут изменять транспорт ионов и соответственно пассивное движение жидкости [118]. Таким образом, развитие РБ может быть связано с влиянием ХГЧ на верхние отделы желудочно-кишечного тракта [98].

## **Изменение функции печени при беременности**

Нарушение функции печени в виде повышения уровня АСТ и АЛТ было обнаружено у 67% пациенток с РБ [44]. Аномальный уровень ферментов печени отмечен при позднем начале РБ, более выраженной кетонурии и гипертиреозидизме [77, 91]. Причина повышения уровня ферментов печени при рвоте беременных остается неясной. Содержание АСТ и АЛТ возвращается к нормальному уровню, после прекращения рвоты и при условии адекватного питания беременной [15, 104].

У пациенток страдающих рвотой беременных при повышении уровня ферментов печени диагностические тесты, такие, как определение антител классов М и G к вирусной инфекции, ультразвуковое сканирование и биопсия печени, не обнаруживали отклонений от нормы [15, 94, 132]. Следовательно, повышение уровня ферментов печени является скорее следствием, чем причиной развития РБ. Подчеркивают, что нарушение функции печени является совокупным результатом имеющихся при РБ гиповолемии, нарушения питания и ацидоза [104].

### **Изменение активности амилазы**

Рядом авторов у пациенток с РБ отмечен повышенный уровень амилазы в сыворотке крови [94, 132]. DeVore G.R и M.Bracken (2004) указывают на повышение уровня амилазы в сыворотке у 24% пациенток с РБ [83]. Однако у всех пациенток с повышенным уровнем амилазы в крови содержание амилазы в поджелудочной железе было нормальным. Вероятно, повышенный уровень сывороточной амилазы у пациенток с РБ является результатом гиперсаливации.

### **Дефицит витаминов как одна из причин развития рвоты беременных**

Ранее сообщалось о дефиците витамина В6 у пациенток с РБ. Однако проспективное рандомизированное исследование в отношении эффективности лечения пиридоксином пациенток с РБ не выявило положительного эффекта в отношении выраженности симптоматики [147].

Дефицит других витаминов, таких как тиамин и витамин К, также наблюдали у беременных с изучаемой патологией [140]. Аналогичные симптомы были отмечены у пациенток с длительным голоданием.

Необходимо отметить, что организм матери имеет много функциональных систем, которые сбалансированы, скомпенсированы на разных уровнях биологического диапазона; плод развивается, эти структуры у него только формируются, но тоже сбалансированы на разных уровнях. Конкретных причин токсикоза может быть при этом много из-за большого числа функциональных систем у матери и плода [150].

Признанной многими исследователями является нервно-рефлекторная теория развития рвоты беременных, согласно которой важную роль в развитии данного вида патологии играют нарушения взаимоотношений ЦНС и внутренних органов. При этом существенное значение имеет преобладание возбуждения в подкорковых структурах ЦНС (ретикулярной формации, центрах регуляции продолговатого мозга).

В указанных областях располагается рвотный центр и хеморецепторная триггерная зона, регулирующие рвотный акт. Рядом с ними находятся вазомоторный, дыхательный, слюноотделительный центры, ядра обонятельной системы мозга.

Тесное расположение указанных центров обуславливает предшествующие рвотному акту ощущение тошноты и ряд сопутствующих вегетативных расстройств: усиление саливации, углубление дыхания, тахикардия, бледность кожного покрова вследствие спазма периферических сосудов [26, 89,128].

Вегетативные расстройства в начале беременности одновременно могут быть обусловлены увеличением уровня хориального гонадотропина в организме. Доказательством этого служит тот факт, что при многоплодной беременности и пузырном заносе, когда выделяется большое количество ХГЧ, рвота беременных наблюдается чаще [113, 126].

Клинические симптомы при рвоте беременных обусловлены недостаточностью питания, потерей жидкости и изменением баланса электролитов, в первую очередь, натрия и калия.

Г.М.Савельева (2006) указывала на снижение рН крови и рСО<sub>2</sub> коррелирующее со степенью тяжести заболевания, у беременных, страдающих ранним токсикозом [30]. В специальной литературе последних лет нет однозначных и четких указаний о состоянии электролитного баланса у беременных, страдающих рвотой. Так, Pitkin R.M и A.Эванс А. (2005) отмечают снижение хлоридов и натрия; у беременных с ранним токсикозом выявлено снижение уровня кальция в крови [136].

В патогенезе рвоты беременных важная роль принадлежит эндогенной интоксикации, которая наступает вследствие обеднения печени гликогеном, усиления распада жиров с накоплением в крови продуктов их расщепления.

Приведенные выше данные свидетельствуют о чрезвычайной гетерогенности метаболических и функциональных сдвигов, возникающих вследствие развития РБ.

В связи с этим становится очевидной целесообразность исследования в динамике рвоты беременных ряда интегративных показателей, в частности показателей состояния системы гемостаза, клеточного состава периферической крови, белкового и липидного спектра крови, а также оценка степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации при РБ. Частичному решению указанных проблем и посвящена данная диссертационная работа, что позволит расширить диагностические и прогностические критерии оценки степени тяжести РБ, эффективности ее комплексной терапии, а также апробировать дополнительные принципы лечения РБ.

## **1.2. Оценка степени тяжести рвоты беременных**

Одним из первых: разработал классификацию» рвоты беременных А.А. Лебедев [18]. Он выделил: I степень - фазу невроза, II степень — фазу токсикоза, III степень- фазу дистрофии. Возможен процесс перехода одной фазы в другую при соответствующих обстоятельствах Модифицировал эту классификацию в 1999 году И.П. Иванов [20].

Подавляющее большинство зарубежных исследователей не используют термин "ранний токсикоз" беременных. Согласно принятой за рубежом классификации различают: 1) *Emesis gravidarum* - состояние, аналогичное тошноте с наличием или без «утренней рвоты», существенно не влияющее на общее состояние беременной; 2) *Hyperemesis gravidarum* - состояние; аналогичное раннему токсикозу беременных любой степени тяжести [10].

При легкой степени (I степень) рвоты беременных общее состояние больной остается удовлетворительным. Рвота наблюдается: до 5 раз в сутки, чаще после еды, иногда натощак. Это снижает аппетит и угнетает настроение беременной женщины. Больная, теряет в массе не более - 3 кг, температура тела остается в пределах нормы. Влажность кожных покровов и слизистых оболочек остается нормальной; частота пульса не превышает 80 уд/мин. Артериальное давление не изменяется. Клинические анализы мочи и крови без патологических изменений.

II степень - рвота средней степени тяжести. Общее состояние женщины заметно нарушается: рвота наблюдается от 6 до 10 раз в сутки и уже не связана с приемом пищи, потеря массы тела: составляет от 2 до 3 кг за 1,5-2 недели. Возможна субфебрильная температура. Влажность кожных покровов и слизистых оболочек остается нормальной. Тахикардия до 90-100 уд/мин. Артериальное давление может быть незначительно снижено. Ацетонурия наблюдается у 20-50% больных.

III степень - тяжелая (чрезмерная) рвота беременных. Общее состояние женщины резко ухудшается. Рвота бывает до 20-25 раз в сутки, иногда при любом движении больной. Нарушен сон, наблюдается адинамия. Потеря массы тела составляет до 8-10 кг. Кожные покровы и слизистые оболочки становятся сухими, язык обложен белым налетом. Повышается температура тела (37,2 - 37,5°C). Отмечается тахикардия до 110-120 уд/мин, артериальное давление снижается. Беременные не удерживают ни пищу, ни воду, что приводит к обезвоживанию организма и метаболическим нарушениям. Нарушаются все виды обмена веществ. Суточный диурез снижен, выявляются ацетон, нередко белок и цилиндры в моче. Иногда повышается содержание гемоглобина в крови, связанное с обезвоживанием организма. В анализах крови наблюдаются гипо- и диспротеинемия, гипербилирубинемия, повышение креатинина, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза. При исследовании электролитов находят снижение калия, натрия и кальция,

#### **Оценка тяжести тошноты и рвоты по шкале Koren et al . (2002) [15].**

Во время первого визита женщины заполняли предварительный вопросник, где следовало ответить на вопросы о демографических данных, дать информацию о настоящей и предыдущих беременностях. Оценка состояния включала 3 компоненты: качественную и две другие количественные параметры тошноты.

**Таблица 2.1**

## Степени тяжести тошноты и рвоты беременных (по Koren G. et al., 2002)

|   |           |                  |          |           |               |
|---|-----------|------------------|----------|-----------|---------------|
| Продолжительность ощущения тошноты и дискомфорта в эпигастральной области за последние 12 часов | Не было   | 1 час или меньше | 2-3 часа | 4-6 часов | Более 6 часов |
|   | 1 балл    | 2 балла          | 3 балла  | 4 балла   | 5 баллов      |
| Количество эпизодов рвоты за последние 12 часов   | 7 и более | 5-5              | 3-4      | 1-2       | нет           |
|   | 5 баллов  | 4 балла          | 3 балла  | 2 балла   | 1 балл        |
| Количество эпизодов отрыжки или позывов к рвоте за последние 12 часов.                          | нет       | 1-2              | 3-4      | 5-6       | 7 и более     |
|   | 1 балл    | 2 балла          | 3 балла  | 4 балла   | 5 баллов      |

Легкая степень тошноты и рвоты соответствует 6 набранным баллам

Средняя степень- 7-12 баллам

Тяжелая степень - 13 и более баллов

### 1.3 Особенности лечения рвоты беременных

Лечение женщин с рвотой беременных относится к одной из сложных проблем клинической практики. Комплекс современных лечебных мероприятий включает: воздействие на ЦНС, коррекцию содержания белка и жидкости, электролитного баланса, КШС, улучшение реологических свойств крови, восстановление микроциркуляции.

Среди немедикаментозных методов лечения рвоты беременных используется иглорефлексотерапия, физиотерапия, гипнотерапия, лечение электросном. Однако в большинстве случаев приходится прибегать к медикаментозной терапии.

Первое, что необходимо сделать при рвоте беременных, это возместить потерянную жидкость и электролиты, затем можно применять противорвотные средства в комбинации с витаминотерапией [41, 59].

При описании методов лечения и медикаментозных средств, применяющихся при рвоте беременных, следует обращать внимание на влияние проводимого лечения на плод, особенно на частоту грубых пороков развития, поскольку лечение обычно включает в себя прием лекарств в I триместре беременности.

На сегодняшний день, применяются следующие группы, лекарственных средств: антигистаминные, антихолинэргические препараты, антагонисты дофамина, кортикостероиды, цизаприд и каннабиноиды [74].

Анализ результатов использования антигистаминных. препаратов более чем у 200 000 женщин позволил говорить о безопасности, их применения в I триместре беременности.

Была доказана эффективность препарата «Бендектин», содержащего комбинацию H<sub>2</sub>блокатора (доксиламина) и пиридоксина» [93].

Во многих странах препаратом выбора при рвоте беременных является метоклопрамид, однако не существует убедительных данных о безопасности применения этого средства в I триместре беременности.

При анализе исследований, связанных с применением фенотиазин, выясняется, что при рвоте беременных они более эффективны, чем плацебо, но либо их прием (например, хлорпромазин) сопровождается повышением риска возникновения пороков развития у плода [130], либо их безопасность (например, прометазина, прохлорперазина) в I триместре беременности не доказана [110, 150].

Применение кортикостероидов. также допустимо только при тяжелом состоянии пациентки, так как при довольно высокой эффективности они обладают выраженным тератогенным действием [141, 145, 147].

Эффективность, использования при рвоте беременных таких противорвотных препаратов, как каннабиноиды и цизаприд, изучена мало.

Постоянная инфузия дроперидола и болюсное введение дифенгидрамина оказало положительный эффект на продолжительность пребывания пациенток в стационаре по поводу раннего токсикоза беременности [133]. Работ, показывающих безопасность применения этих препаратов при беременности нет.

При рвоте беременных следует обеспечить достаточное поступление в организм витаминов группы В, так как их дефицит может привести к развитию энцефалопатии Вернике. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что пиридоксин не приводит к уменьшению частоты рвоты, тем не менее, тяжесть состояния уменьшалась [74]:

Многие женщины предпочитают «натуральные», немедикаментозные методы лечения рвоты беременных, такие как диетотерапия, изменение образа жизни, употребление в пищу пиридоксина, имбиря, акупунктурное лечение, гипноз.

В целом эти методы лечения не могут иметь тератогенного эффекта, но злоупотребление ими в ущерб традиционной медицине может привести к нежелательным последствиям.

Акупунктурное лечение приводило к облегчению симптомов изучаемой патологии [106]. Есть исследования, посвященные применению гипноза в лечении рвоты беременных [74].

Многие из вышеперечисленных методов лечения могут быть использованы в комбинации с фармакологическими средствами, использование которых при раннем токсикозе сейчас активно изучается. В настоящее время все большее внимание акушеров, привлекают эфферентные методы лечения, среди которых ведущим является плазмаферез. Лечебное воздействие плазмафереза при рвоте беременных реализуется посредством иммунокорректирующего, дезинтоксикационного, реокорректирующего и диффузионного механизмов.

#### 1.4. Основные механизмы действия антагонистов серотониновых рецепторов (осетрон).

В последние годы все большее внимание клиницистов привлекают так называемые антагонисты серотониновых рецепторов [88, 101, 142].

Международное непатентованное название: ондансетрон.

Лекарственные формы: таблетки по 4 мг и 8 мг, раствор для инъекции в ампулах по 4 мг/2 мл и 8 мг/4 мл.

**Фармакокинетика:** ондансетрон полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь и подвергается метаболизму первого прохождения через печень. Пиковая концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается приблизительно через 1,5 часа после перорального приема, после внутривенного введения 8 мг ондансетрона,  $C_{max}$  равная 80-100 мкг/л, достигается через 5 минут. Биодоступность препарата составляет около 60%, несколько увеличивается при одновременном приеме пищи. Распределение ондансетрона одинаково при пероральном приеме, внутримышечном и внутривенном введении. Связывание с белками плазмы крови умеренное и составляет 70-76%. Основная часть введенной дозы (85-90%) гидроксигируется в печени с участием цитохрома P450 до соединений индольного цикла, а затем конъюгирует с глюкуроновой и серной кислотами.

Метаболиты выводятся с фекалиями и мочой. Около 10% препарата экскретируется в неизменном виде. При последующем оральном назначении 8 мг ондансетрона пик концентрации в плазме крови достигается через 1,6 часа. Общий объем распределения составляет 1,9 л/кг, период полувыведения составляет приблизительно 3 часа, у пожилых пациентов период полувыведения увеличивается до 5 часов. Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном введении.

**Фармакодинамика:** осетрон-противорвотное средство, высокоселективной и конкурентный антагонист 5HT<sub>3</sub> рецепторов (подкласса серотониновых

рецепторов, локализованных в периферической и центральной нервной системе). Многие эндо- и экзотоксины могут стать причиной высвобождения серотонина их энтерохромаффинных клеток слизистой желудочно-кишечного тракта, что вызывает рвотный рефлекс, а также сопровождающее его ощущение тошноты. Осетрон селективно блокирует пресинаптические мембраны 5HT<sub>3</sub> рецепторов периферических нервов, участвующих в этом рефлексе. Кроме того, препарат действует на 5HT<sub>3</sub> рецепторы, локализованные в стволе головного мозга. Таким образом, ондансетрона предотвращает тошноту и рвоту, и не вызывает каких-либо серьезных побочных экстрапирамидных эффектов.

Антагонисты серотонина – многие авторы предлагают данный класс препаратов в качестве третьей линии терапии в лечение тошноты и рвоты у беременных, основанной на профиле безопасности [79, 96, 119, 135].

Результаты небольшого числа исследований показали отсутствие повышенного риска развития врожденных аномалий, прерывания беременности и низкого веса при рождении, в случае использовании ондансетрона для лечения тошноты и рвоты беременных [135, 143, 149]. Ондансетрон может привести к QT пролонгации, особенно у больных с сопутствующими условиями сердца, таких как врожденный синдром удлиненного QT, пациентам с гипокалиемии или гипомагниемии, а также тех, кто принимал другие лекарства, которые приводят к продлению QT. В таких случаях рекомендуется мониторинг ЭКГ у этих больных.

Lancet и соавт. впервые в 1992 году начал применять ондансетрона в качестве лечения тошноты и рвоты беременных [101]. Уже 20 лет он имеет уникальную роль при лечении различных форм РБ [51, 79, 96].

Sullivan и соавт. [144] провели двойное слепое рандомизированное исследование (N = 30) по сравнению внутривенного ондансетрона (10 мг каждые 8 ч внутривенно) с прометазинем (50 мг каждые 8 ч внутривенно), где доказывалась эффективность ондансетрона при лечении РБ и не отмечается его тератогенность [135, 139, 146, 149]. Разницы, в длительности

госпитализации, уменьшении тошноты и количестве введений препаратов, потребовавшихся для устранения рвоты, между группами не наблюдалось. Однако среди получавших прометазин 8 женщин отметили симптомы седации, в группе, принимавшей ондансетрон, подробного эффекта не отмечено. Превосходство ондансетрона по эффективности над фенотиазинами в этом исследовании не продемонстрировано, хотя в литературе есть сообщения о случаях его эффективности у женщин с hyperemesis gravidarum, у которых терапия другими препаратами не увенчалась успехом.

А также, в других исследованиях отмечается его эффективность и безопасность по сравнению с другими препаратами (допамин, фенотиазин, метоклопрамид, невирапин), после этого авторы включили ондансетрона в 3-ю линию терапии в обновленном алгоритме для лечения тошноты и рвоты [101, 119, 142, 144].

В январе 1991 года ондансетрон (Zofran) был одобрен FDA. GSK (GlaxoSmithKline), которая в то время называлась просто Glaxo, получил патент расширения и не имела США эксклюзивности до 24 декабря 2006 [143, 146, 148]. В декабре 2006 года FDA одобрил первую генерическую версию ондансетрона и включила его в категорию В [51,139,149].

Доктор Пастернак и его команда провели исследования в Дании с 2004 до 2011 года, по поводу безопасности ондансетрона для плода. В исследования вошли 608 385 беременные с различными формами тошноты и рвоты, они были разделены на 3 группы, 1-я группа получала немедикаментозное лечение, 2-й группе принимали традиционную терапию, 3-я группа получала ондансетрон. Результаты применения ондансетрона были сопоставимы по сравнению с другими группами, они не выявили ни каких рисков для плода и не обнаружили никакую связь между лекарствами и: 1) тяжелых врожденных дефектов, 2) преждевременных родов, 3) выкидышей, 4) мертворождения, 5) любой риск задержки роста плода [135].

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1. Общая характеристика обследованного контингента беременных

В клинические исследования включены 80 женщин на сроках беременности 5-19 недель и проявлениями тошноты и среднетяжёлой и тяжёлой рвоты беременных, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии беременности в ГКБ №4 имени И.И.Эргашева за период с 2011 по 2013 г.

Критерии включения пациенток в группу наблюдения:

- 1) срок беременности 5-19 недель;
- 2) беременные страдающими средней и тяжёлой степени тошноты и рвоты;
- 2) наличие письменного информированного согласия- пациентки на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии.

Критерии исключения из исследования:

- 1) наличие тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации;
- 2) сочетание беременности с сахарным диабетом.

Все 80 пациенток были разделены на две группы по 40 человек каждая. В основную группу (40 беременных) вошли пациентки, в комплексную терапию которых наряду с общепринятыми методами лечения был применен осетрон и эссенциале Н. В группу сравнения были включены 40 пациенток, получавших традиционную терапию (дезинтоксикационная, десенсибилирующая терапия, солевые растворы, противорвотные препараты).

В дальнейшем беременные наблюдались по стандартам антенатального ухода, изучались особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы.

В работе дана оценка частоты встречаемости отдельных видов экстрагенитальной патологии, предшествующей развитию осложнений беременности, что позволило выявить факторы риска формирования рвоты беременных.

Для объективной оценки течения беременности, характера и тяжести клинических проявлений рвоты беременных были использованы общепринятые методы акушерского и клинико-лабораторного обследования: изучение анамнестических данных, выявление фоновых заболеваний, длительности рвоты беременных, выраженности субъективной симптоматики.

Изучение белкового спектра крови, уровня билирубина, мочевины, а также активности трансаминаз (АСТ, АЛТ) в крови позволило судить о функциональном состоянии печени.

Качественные и количественные изменения форменных элементов периферической крови были изучены у пациенток с рвотой беременных с использованием анализатора крови гематологического SYSMEX KX-21.

Для изучения функциональной активности почек и состояния водно-солевого обмена в двух группах беременных с изучаемой патологией были проведены общепринятые методы обследования: общий анализ мочи в динамике, пробы Зимницкого и Нечипоренко.

У женщин с рвотой беременных различной степени тяжести изучено состояние коагуляционного гемостаза общепринятыми методами исследования.

Для оценки состояния липидного обмена, нарушения которого закономерно возникают при рвоте беременных, использовано определение такого интегративного показателя, как содержание холестерина в сыворотке крови. Краткое описание принципов использованных в работе методов исследования представлено ниже. Результаты всех исследований подвергнуты статистической обработке.

### **2.1.1. Клинические методы исследования**

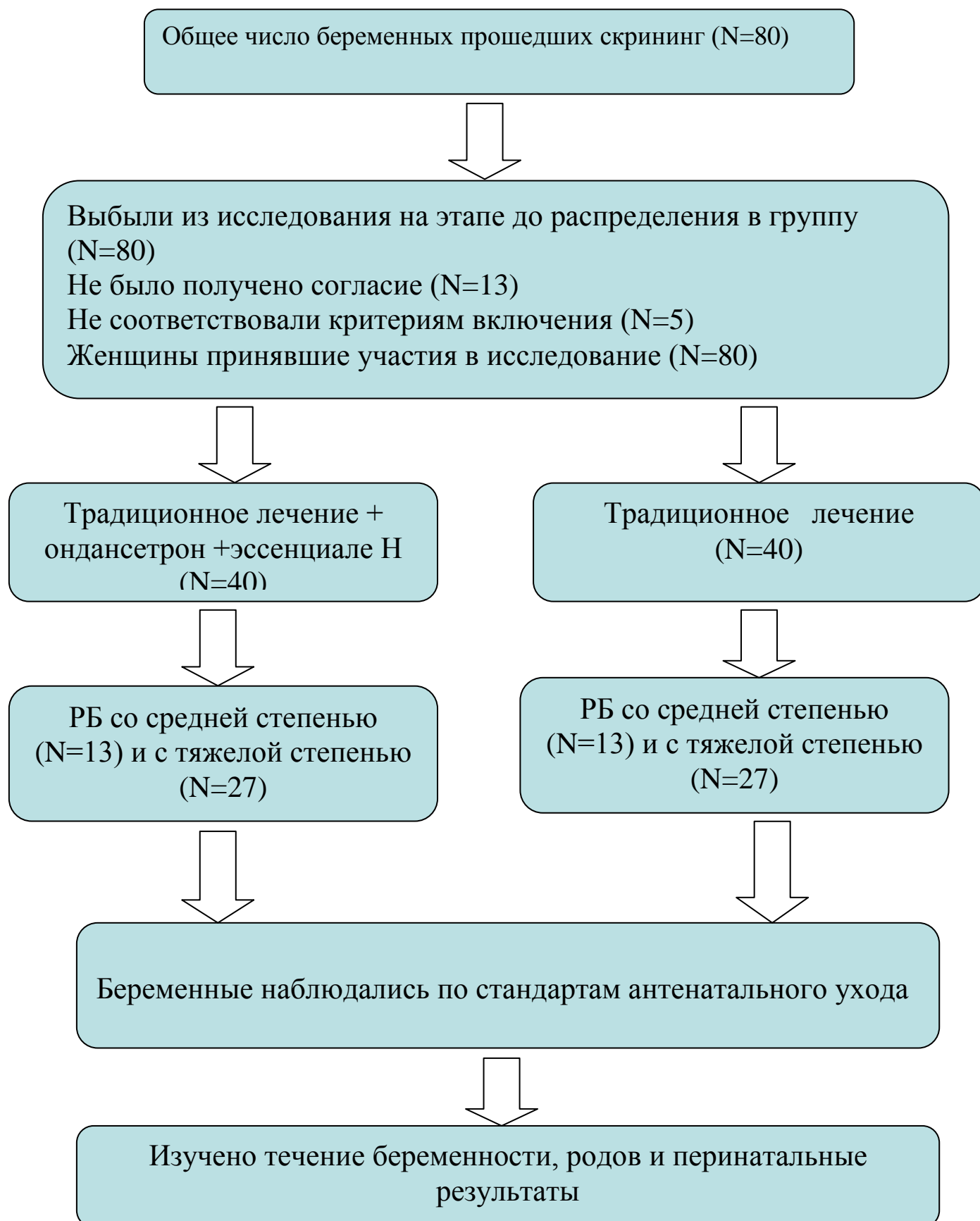
Клиническое обследование пациенток проводилось по специально разработанной анкете и включало, прежде всего, тщательный сбор анамнестических данных. Изучение общего и семейного анамнеза, выявление особенностей преморбидного фона, оценка характера и эффективности проводимого ранее лечения. Прицельное внимание было уделено изучению перенесенных в различные периоды жизни заболеваний (соматические и гинекологические заболевания) и анализу выраженности сопутствующих нарушений.

Данные объективного исследования включали общий осмотр, характер телосложения, наличие и степень ожирения. Устанавливали срок беременности, выясняли особенности течения данной беременности, отмечали наличие или отсутствие экстрагенитальной патологии.

Результаты методов объективного исследования сопоставлялись с анамнестическими данными и показателями лабораторного обследования беременных.

Нами было разработана анкета, которая включает в себя факторы риска, экстрагенитальные и генитальные заболевания, акушерский анамнез, субъективные и объективные данные, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, исход и осложнения данной беременности и родов, а также перинатальный исход.

Общая схема дизайна исследования представлена на рис. 1.



## Анкета.

Ф.И.О.

Адрес:

№ истории болезни:

Возраст:

ИМТ:

Профессия:

Клинический диагноз:

Факторы риска:

|                                  |                 |                        |             |               |
|----------------------------------|-----------------|------------------------|-------------|---------------|
| Заболевания печени               | Гепатит В       | Гепатит С              | Гепатоз     | Гепатит А     |
| Заболевания щитовидной железы    | Эндемик зоб     | гипотериоз             | гипертиреоз | тиреоидит     |
| Заб-я органов дыхания            | Хр. Бронхит     | пневмония              | Брон. астма | Хр. тонзиллит |
| Заболевания ЖКТ                  | Хр. Гастрит     | Язва желудка и 12 п.к. | панкреатит  | колит         |
| Заб-я органов мочевого выделения | Хр. пиелонефрит | МКБ                    | Хр. цистит  | Ост. цистит   |
| Заболевания гениталия            | Хр.эндометрит   | Хр. аднексит           | Кольпит     | Эндоцервицит  |
| Анемия                           |                 |                        |             |               |

*Акушерский анамнез:*

|                          |     |                             |                       |                          |
|--------------------------|-----|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Имела ли ранний токсикоз | Абс | Беременность пролонгирована | Беременность прервана | Самопроизвольный выкидыш |
|                          |     |                             |                       |                          |

*Жалобы:*

|                   |         |         |         |         |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|
|                   | 1-сутки | 3-сутки | 5-сутки | 7-сутки |
| Тошнота           |         |         |         |         |
| Рвота             |         |         |         |         |
| Слюнотечение      |         |         |         |         |
| Общ. слабость     |         |         |         |         |
| Снижение аппетита |         |         |         |         |
| Головокружение    |         |         |         |         |
| Нарушение сна     |         |         |         |         |
| запоры            |         |         |         |         |



|                                 |                 |
|---------------------------------|-----------------|
| Исход данной беременности:      | 2- значительный |
| Осложнение данной беременности: | 1- умеренный    |
| Перинатальный исход:            | 0- отсутствует  |
| Рецидив тошноты и рвоты:        |                 |

## **2.1.2. Биофизические методы исследования**

### **Ультразвуковая эхография**

Сонографическое детектирование проводилось на ультразвуковом диагностическом сканере модели EUB-5500 (Hitachi medical corporation).

Клиническими показаниями для проведения ультразвуковой диагностики в 1-ом триместре (10-12-й недели) является: затрудненность диагностики беременности, наличие миомы матки и опухоли придатков, подозрение на внематочную беременность, несоответствие величины матки по сроку беременности, развивающейся беременность; для этого определяется копчико-теменной размер эмбриона и средний внутренний диаметр плодного яйца.

Второе УЗИ на 20-24-й неделе беременности необходимо для исключения внутриутробной гибели плода, его гипотрофии, мало- или многоводия, предлежание плаценты, признаков угрожающего выкидыша, некоторых пороков развития различных органов и систем плода.

В результате проведения третьего УЗИ на 32-37-й неделе гестации можно установить предлежание плода, его предполагаемую массу, определить предлежание плаценты, гипотрофию плода, пороки развития, обвитие пуповиной, наличие инфекции, оценить степень зрелости плаценты, количество околоплодных вод, состояние рубца на матке.

Во II – III триместре беременности обязательными фетометрическими параметрами являются бипариетальный размер головки, средний диаметр живота и длина бедренной кости плода.

## **Лабораторные методы исследования.**

### **Методы определения количественных и качественных показателей форменных элементов в периферической крови.**

Определение показателей гемограммы с помощью анализатора крови гематологического « **SYSMEX KX-21**»

Аппарат относится к кондуктометрическим счетчикам, принцип работы которых основан на измерении тока в системе "буфер-суспензия клеток". Эта система прокачивается через калиброванное отверстие, при этом прохождение каждой клетки через него ведет к изменению величины тока, которое регистрируется специальным устройством и суммируется.

Ввод крови из микрокапилляра: этот метод применим в том случае, если забор капиллярной крови проводился с использованием специальных микрокапилляров объемом 20 мкл (прецизионные end-to-end капилляры). Микрокапилляр с кровью помещается в специальный адаптер, который затем вставляется в специальный разъем гематологического анализатора.

Прибор позволяет дать количественную оценку содержания эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, лейкоцитарной формулы, гематокрит, скорость оседания эритроцитов, гемоглобин.

### **Общие биохимические методы исследования.**

Биохимические показатели крови определяются с помощью аппарата «Hitachi» с использованием реактивов компании «Бельгия». Определенное количество крови центрифугируют, последующим в выделенную плазму добавляют определенный реактив и ставят в аппарат. С помощью этого аппарата можно определить билирубин, АЛТ и АСТ, общий белок крови, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, липидный спектр крови

(холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды), глюкоза, электролиты крови (калий, кальций, натрий, хлор, магний и т.д).

### **Определение общего анализа мочи.**

Тест-полоски для анализа мочи (11 параметров) LabStrip U 11

Тест-полоски для быстрого определения в моче билирубина, уробилиногена, кетонов (ацетоуксусной кислоты), аскорбиновой кислоты, глюкозы, белка (альбумин), крови, рН, нитритов, лейкоцитов и удельной плотности. Для выполнения метода п тестовые области полоски погружаются полностью в свежесобранную мочу примерно на 1 секунду, при этом, вынимая полоску из пробы её следует держать в горизонтальном положении во избежание смешивания химических веществ из разных тестовых областей. Через 30-60 с (или 60-120 с для лейкоцитов) тестовые области следует сравнить с цветовой шкалой на этикетке флакона. Изменение окраски или обесцвечивание, происходящее через 2 минуты, не имеет значения. Белое поле между полями на удельный вес и лейкоциты предназначено для компенсации естественного цвета мочи при измерении на приборе.

Результаты могут определяться визуально при прямом сравнении тестового поля и с цветной шкалой на этикетке флакона. Цветная шкала представляет номинальные значения для каждого поля теста, действительные результаты могут варьировать вокруг этих номинальных значений.

### **Методы оценки состояния коагуляционного механизма гемостаза**

Для оценки коагуляционного потенциала крови и активности системы фибринолиза у обследованного контингента беременных были использованы следующие показатели:

- 1) Протромбиновый индекс;
- 2) Определение концентрации фибриногена;
- 3) Определение свертываемости крови по Сухареву;

Изучение основных показателей осуществлялось с использованием наборов реактивов фирмы «Технология-Стандарт».

**Протромбиновый индекс** — выраженное в процентах отношение протромбинового времени нормальной плазмы к протромбиновому времени исследуемой плазмы.

**Определение концентрации фибриногена:** метод основан на определении времени образования нерастворимого фибринполимера в разведенной в 10 раз цитратной плазме крови после добавления большого количества тромбина.

**Определение свертываемости крови по Сухареву.** Время свертывания крови (по Сухареву) – это одна из возможностей определить этапы сложного ферментного процесса, когда фибриноген, растворимые в обычной среде, переходят в нерастворимую форму, также этот временной показатель играет чрезвычайную роль в интерпретации коагулограммы в целом. Материал (кровь) набирается из пальца пациента в специальный сосуд-капилляр, который наклоняется в заданном ритме то влево, то вправо под определенным углом, затем секундомером засекается время, когда кровь перестает свободно перемещаться внутри сосуда, то есть начинает свертываться.

#### **Бактериоскопические исследования отделяемого из «С», «U» и «V».**

Всем беременным проводили бактериоскопические исследования отделяемого из цервикального канала, заднего свода влагалища и уретры: оценивали количества лейкоцитов, наличие грибков, гарднерелл, гонококков и трихомонад, неспецифических возбудителей воспалительных процессов. Забор материала производили ложкой Фолькмана на две предметных стекла и после высушивания окрашивали по Грамму. Бактериоскопия проводилась световым микроскопом с использованием иммерсионной системы.

## **Методы статистической обработки данных**

Все результаты проведенных исследований были подвергнуты компьютерному статистическому анализу с помощью программ Microsoft Excel (Microsoft Corp.), 2009; посредством которого определяли критерий Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической, среднего квадратического отклонения, ошибки средней арифметической. Достоверность различий (p) определяли t – параметрическим критерием достоверности.

## ГЛАВА III.

### 3.1 Общая клиническая характеристика обследованных женщин.

Диагноз синдрома тошноты и рвоты беременных верифицировали на основании анамнеза, общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Установлено, что все обследованные беременные находились в возрасте от 17 до 38 лет, средний возраст которых их составил  $26,3 \pm 2,6$  лет. Распределение пациенток по возрастным группам представлено на рис.3.

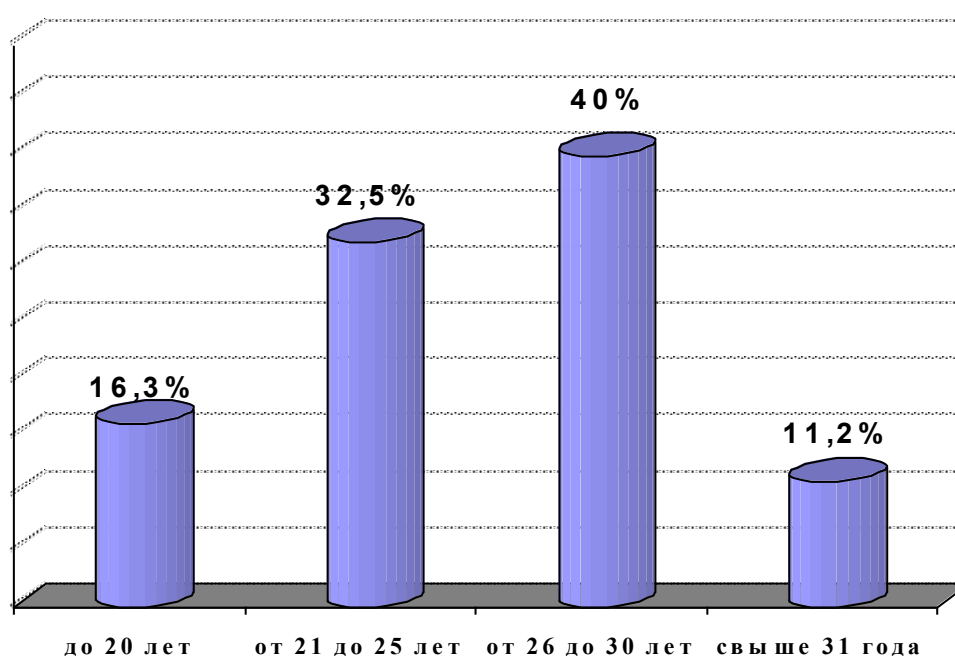


Рис.3. Распределение беременных с тошнотой и рвотой по возрасту.

Из рисунка видно, что 13 (16,3%) обследованных находились в возрасте до 20 лет, 26 (32,5%) женщин – от 21 до 25 лет, 32 (40,0%) - в возрасте до 26-30 и свыше 31 года-9 (11,2%) пациенток. Анализ возрастного состава показал, что тошнота и рвота чаще осложняет беременность в возрасте от 20 до 29 лет, то есть наиболее активный репродуктивный период жизни женщины.

Наиболее характерные из предъявляемых беременными жалоб представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Основные жалобы беременных с тошнотой и рвотой**

| Жалобы                     | абс | %    |
|----------------------------|-----|------|
| Тошнота                    | 80  | 100  |
| Рвота                      | 75  | 93,8 |
| Общая слабость             | 63  | 78,7 |
| Слюнотечение               | 24  | 30,0 |
| Снижение аппетита          | 69  | 86,3 |
| Нарушение сна              | 11  | 13,7 |
| Запоры                     | 27  | 33,7 |
| Изменение вкуса и обоняния | 31  | 38,6 |
| Головокружение             | 53  | 66,2 |

Как следует из таблицы, у всех женщин отмечалась тошнота (100%), рвота у 75 (93,8%), снижение аппетита у 69 (86,3%) беременных. Как правило, рвота не была связана с приемом пищи, частота рвоты, со слов женщин, варьировала от 5 до 15 раз в сутки. Реже встречались жалобы на слабость 63 (78,7%), головокружение 53 (66,2%), изменение вкусовых и обонятельных ощущений 31 (38,6%), нарушение сна 11 (13,7%), слюнотечение 24 (30,0%), запоры 27 (33,7%).

Данные объективного осмотра беременных представлены в таблице 3.

**Таблица 3**

### Данные объективного осмотра

| Жалобы                  | абс | %    |
|-------------------------|-----|------|
| Снижение массы тела     | 73  | 91,3 |
| Артериальная гипотония  | 35  | 43,8 |
| Запах ацетона           | 16  | 20,0 |
| Сухость кожных покровов | 22  | 27,5 |
| Тахикардия              | 38  | 47,5 |
| Субфебрилитет           | 9   | 11,3 |

Анализ динамики массы тела показал, что у 73 (91,3%) пациенток наблюдалось снижение массы тела, при этом потеря массы тела за время беременности колебалась от 2 до 14 кг и в среднем составило  $5,6 \pm 0,9$  кг.

Артериальная гипотония зарегистрирована у 35 (43,8%) пациенток. Отмечено снижение как систолического, так и диастолического АД. Тахикардия выявлена у 38 (47,5%) беременных.

Запах ацетона отмечался у 16 (20%) беременных. Обращала на себя внимание сухость кожных покровов у 22 (27,5%) женщин, субфебрильная температура отмечена у 9 (11,3%) пациенток.

При анализе данных анамнеза особое внимание уделялось перенесенным инфекционно-воспалительным заболеваниям (таблица 4).

**Таблица 4**

**Частота экстрагенитальной патологии беременных с тошнотой и рвотой**

| Заболевания  | абс | %    |
|--|-----|------|
| Другие инфекционные заболевания ( <i>гепатит, грипп, ангина и др.</i> )  | 59  | 73,8 |
| Заболевания органов дыхания ( <i>ОРВИ, хронический бронхит, пневмония</i> )  | 18  | 22,5 |
| Заболевания органов пищеварения ( <i>хронический гастрит, холецистит, колит, язва желудка и 12 п.к.</i> )                    | 63  | 78,7 |
| Заболевания органов мочевого выделения ( <i>хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический и острый цистит</i> ) | 51  | 63,8 |
| Заболевания щитовидной железы ( <i>эндемический зоб, гипотериоз, тиреотоксикоз</i> )   | 39  | 48,7 |

Обобщая данные, представленные в таблице, следует обратить внимание на высокую частоту хронических экстрагенитальных заболеваний, имеющих в основном воспалительный генез. Выявлено, что 59 (73,8%) женщин перенесли инфекционные заболевания, 18 (22,5%) пациенток - заболевания органов дыхания, 63 (78,7%) пациенток - заболевания желудочно-кишечного тракта, 51 (63,8%) пациенток - заболевания органов мочевого выделения, 39 (48,7%) пациенток - заболевания щитовидной железы.

Нами были изучены перенесенные обследованными женщинами во время последней беременности инфекционно-воспалительные заболевания (таблица 5).

**Таблица 5**

**Перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания**

| Заболевания | абс | % |
|-------------|-----|---|
|-------------|-----|---|

|   |    |          |
|---|----|----------|
| Обострение хронического пиелонефрита                          | 19 | 23,<br>7 |
| Обострение хронического эндометрита                           | 25 | 31,<br>2 |
| Обострение хронического аднексита                             | 16 | 20,<br>0 |
| Кольпит   | 26 | 32,<br>5 |
| Цитомегаловирус   | 9  | 11,<br>3 |
| mixt-инфекции (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гарднереллы) | 21 | 26,<br>2 |

Как видно из таблицы, для обследованных пациенток характерно большое количество инфекционных и воспалительных заболеваний, перенесенных во время последней беременности у повторнобеременных и до настоящей беременности у первобеременных. 19 (23,7%) женщин перенесли обострение хронического пиелонефрита, у 25 (31,2%) – отмечено обострение хронического эндометрита и у 16 (20,0%) выявлено обострение хронического аднексита. Также имелись во время настоящей беременности эпизоды воспалительных процессов, в том числе у 26 (32,5%) кольпит различной этиологии, у 9 (11,3%) пациенток цитомегаловирус и у 21 (26,2%) - mixt-инфекций.

В результате бактериоскопического исследования влагалищного отделяемого обнаружено, что у обследованных беременных определялось повышенное количество лейкоцитов (18-26). Грамположительные и грамотрицательные палочки выявлены у 18 (22,5%) пациенток, кокковая флора у 13 (16,2%), «ключевые клетки» - у 9 (11,3%) пациенток.

Провиденный репродуктивный анализ обследованных женщин представлен в таблице 6.

**Таблица 6**

**Репродуктивная функция беременных с тошнотой и рвотой**

| Беременность             | абс | %    |
|--------------------------|-----|------|
| Первобеременные          | 30  | 37,5 |
| Повторнобеременные       | 50  | 62,5 |
| Первородящие             | 35  | 43,8 |
| Повторнородящие          | 45  | 56,3 |
| Медаборт                 | 31  | 38,7 |
| Самопроизвольный выкидыш | 12  | 15,0 |

Характеризуя репродуктивную функцию обследованных женщин, необходимо отметить, что в среднем повторнобеременных было в 1,5 раза больше, чем первобеременных, вместе с тем 35 (43,8%) женщин были первородящими. У 31 (38,7%) больных предыдущие беременности закончились искусственным абортом по желанию женщины, у 12 (15,0%) - самопроизвольными выкидышами.

Нами отмечены осложнения, возникшие в течение настоящей беременности, которые отражены в таблице 7.

**Таблица 7**

**Осложнения настоящей беременности с тошнотой и рвотой**

| Осложнения беременности        | абс | %    |
|--------------------------------|-----|------|
| Анемия                         | 23  | 28,8 |
| Преэклампсия                   | 9   | 11,3 |
| Многоводие                     | 7   | 8,8  |
| Маловодие                      | 5   | 6,3  |
| Угроза прерывания беременности | 17  | 21,2 |

Анализ течения настоящей беременности показал, что самым частым осложнением является анемия, наблюдалась у 23 (28,8%), второе по частоте место занимала угроза прерывания беременности – у 17 (21,2%) женщин, у 9 (11,3%) беременных выявлена преэклампсия (легкой степени у беременных с ожирением), у 7 (8,8%) и 5 (6,3%) много- и маловодие соответственно.

У 65 (81,3%) обследованных женщин беременность закончилась своевременными родами, у 9 (11,3%) пациенток роды произошли преждевременно.

Осложнения, которых наблюдались у обследованных женщин во время родов, представлены в таблице 8.

**Таблица 8**

**Осложнения родового акта у беременных с тошнотой и рвотой**

| Осложнение в родах   | аб<br>с | %        |
|--|---------|----------|
| Дородовое излитие околоплодных вод   | 9       | 1<br>1,3 |
| Раннее излитие околоплодных вод  | 14      | 1<br>7,5 |
| Кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах ( <i>дефект плаценты, отслойка плаценты</i> ) | 7       | 8,<br>8  |
| Травмы родовых путей ( <i>разрыв шейки матки, стенок влагалища и промежности</i> )                     | 18      | 2<br>2,5 |

Из таблицы видно, что родовый акт у 23 (28,8%) женщин осложнился дородовым и ранним излитием околоплодных вод, у 7 (8,8%) – отмечено кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, у 18 (22,5%) рожениц имелись разрывы шейки матки, стенок влагалища и промежности различной степени тяжести.

Таким образом, обследованные группы беременных были оценены и сопоставимы по клиническому течению жалоб, характер основного и сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний. Все женщины были репродуктивного возраста, имелся преморбидный фон для развития тошноты и рвоты.

Всем беременным, обследованные при помощи современных клиничко-лабораторных методов исследования, после уточнения диагноза проведено стандартное лечение тошноты и рвоты, только в основной группе дополнительно применяли осетрон и эссенциале Н.

### **3.2.Результаты собственных исследований**

**Оценка клинической эффективности лечения беременных с тошнотой и рвотой с использованием осетрона и эссенциале Н.**

Нами проведено обследование и лечение 80 беременных со средней и тяжелой формами тошноты и рвоты, средний возраст которых составил  $26,3 \pm 2,6$  лет. Все женщины были разделены на 2 группы. К основной группе отнесено 40 (50%) беременных, которым в комплекс лечебных мероприятий были включены осетрон и эссенциале Н. Группу сравнения составило 40 (50%) беременных, получавших только традиционное лечение (дезинтоксикационная, десенсибилирующая терапия, солевые растворы, противорвотные препараты).

Все беременные обследованы в динамике до начала и после окончания лечения. Для оценки эффективности внутривенного осетрона и эссенциале Н в комплексном лечении тошноты и рвоты учитывали клинические критерии,

оценивали изменения общего анализа крови и мочи, коагулограммы, биохимических исследований.

Наиболее характерные из предъявляемых жалоб представлены в таблице 9.

**Таблица 9**

**Основные жалобы беременных с тошнотой и рвотой**

| Жалобы                     | Основная группа<br>(N=40) |      | Группа сравнения<br>(N=40) |      |
|----------------------------|---------------------------|------|----------------------------|------|
|                            | абс                       | %    | абс                        | %    |
| Тошнота                    | 40                        | 100  | 40                         | 100  |
| Рвота                      | 37                        | 92,5 | 38                         | 95,0 |
| Общая слабость             | 30                        | 75,0 | 33                         | 82,5 |
| Слюнотечение               | 13                        | 32,5 | 11                         | 27,5 |
| Снижение аппетита          | 34                        | 85,0 | 35                         | 87,5 |
| Нарушение сна              | 6                         | 15,0 | 5                          | 12,5 |
| Запоры                     | 12                        | 30,0 | 15                         | 37,5 |
| Изменение вкуса и обоняния | 17                        | 42,5 | 14                         | 35,0 |

|                |    |          |    |      |
|----------------|----|----------|----|------|
| Головокружение | 28 | 70,<br>0 | 25 | 62,5 |
|----------------|----|----------|----|------|

С целью определения клинической эффективности осетрона и эссенциале Н по сравнению с комплексным лечением при тошноте и рвоте нами проведен сравнительный анализ двух групп женщин.

Рассмотрим субъективные жалобы и объективные состояние обследованных женщин в процессе лечения. После завершения курса лечения тошнота сохранилась у 9 (22,5%) беременных основной и у 14 (35,5%) женщин группы сравнения. Рвота снизилась с 92,5% до 8,1% в основной и с 95,0% до 26,0% в группе сравнения.

Снижение аппетита отмечали 11 (27,5%) женщин основной (до лечения 85,0%) и 18 (45,0%) женщин в группе сравнения (до лечения-87,5%).

Слабость сохранилась у 8 (20,0%) женщин основной (до лечения 75,0%) и 12 (30,0%) беременных группы сравнения (до лечения 82,5%).

Головокружение продолжало беспокоить 5 (12,5 %) женщин, которым в комплексе лечения применяли осетрон и эссенциале Н (70,0% до лечения) и 7 (17,5%) – группы сравнения (62,5% до лечения).

На изменение вкусовых и обонятельных ощущений после лечения жаловались 2 (5%) пациенток основной (42,5% до лечения) и 3 (7,5%) – в группе сравнения (35,0% до лечения).

Сон оставался нарушенным у 2 (5%) женщины основной (до лечения-15,0%) и у 2 (5%) - группы сравнения (до лечения- 12,5%).

Слюнотечение прекратилось у 13 (32,5%) женщин, которым применяли осетрон, продолжалось у 4 (10%) в группе сравнения (до лечения -27,5%).

Запоры сохранились у 4(10%) женщины основной (до лечения-30,0%) и у 5 (12,5%) - группы сравнения (до лечения- 37,5%).

Таким образом, у всех 40 беременных основной группы, которым в комплексе лечебных мероприятий применялся осетрон и эссенциале Н, отмечена значительная положительная динамика клинической картины заболевания, заключающаяся как в уменьшение жалоб, так и в улучшении данных объективного обследования. У 1 (2,5%) беременных основной и у 5 (6,3%) беременных группы сравнения, не смотря на проводимую терапию, у них развился самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность, поэтому беременность прервана путем операции искусственного аборта.

Данные объективного исследования пациенток с тошнотой и рвотой представлены в таблице 10.

**Таблица**

**10**

**Данные объективного исследования беременных с тошнотой и рвотой**

| Жалобы                 | Основная группа<br>(N=40) |      | Группа сравнения<br>(N=40) |      |
|------------------------|---------------------------|------|----------------------------|------|
|                        | абс                       | %    | абс                        | %    |
| Снижение массы тела    | 35                        | 87,5 | 38                         | 95,0 |
| Артериальная гипотония | 19                        | 47,5 | 16                         | 40,0 |

|                         |    |      |    |      |
|-------------------------|----|------|----|------|
| Запах ацетона           | 7  | 17,5 | 9  | 22,5 |
| Сухость кожных покровов | 12 | 30,0 | 10 | 25,0 |
| Тахикардия              | 18 | 45,0 | 20 | 50,0 |
| Субфебрилитет           | 5  | 12,5 | 4  | 10,0 |

Анализ динамики массы тела показал, что у 35 (87,5%) пациенток основной и у 38 (95,0%) – группы сравнения наблюдалось снижение массы тела, несмотря на прогрессирование беременности. При этом потеря массы тела за время беременности колебалась от 2 до 11 кг и в среднем составила  $5,2 \pm 0,8$  кг в основной и  $5,4 \pm 0,9$  кг в группе сравнения.

Артериальная гипотония зарегистрирована у 19 (47,5%) пациенток основной группы и у 16 (40,0%) – группы сравнения. Тахикардия выявлена у 18 (45,0%) пациенток основной и у 20 (50%) группы сравнения.

Запах ацетона отмечался у 7 (17,5%) беременных основной группы и у 9 (22,5%) группы сравнения.

Обращает на себя внимание сухость кожных покровов у 12 (30,0%) женщин основной и у 10 (25,0%) пациенток соответственно.

Помимо явлений тошноты и рвоты, данная беременность у некоторых обследованных женщин осложнилась начавшимся выкидышем и неразвивающейся беременностью. Частота этих осложнений в основной группе, где в комплексе лечебных мероприятий применяли осетрон и эссенциале Н, отмечалась у 1 (2,5%) обследованной, в группе сравнения у 5 (12,5%) женщин.

Следовательно, синдром тошноты и рвоты беременных чаще возникает у повторнобеременных женщин с перенесших заболевания

желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания матки и придатков. Завершая клиническую характеристику обследованных групп беременных, следует отметить, что они однородны по своему составу. Это позволяет провести между ними сравнительный анализ.

### **3.2 Динамика клинико-лабораторных показателей после проводимой терапии в обследованных группах.**

Нами было изучено влияние проведенного лечения на состояние показателей периферической крови у беременных с тошнотой и рвотой (таблица 11).

**Таблица 11**

#### **Показателей периферической крови у беременных с тошнотой и рвотой**

|  | Основная группа<br>(N=40) | Группа сравнения<br>(N=40) |
|--|---------------------------|----------------------------|
|  |                           |                            |

| Показатели                           | До<br>лечения | После<br>лечения | До<br>лечен<br>ия | Посл<br>е лечения |
|--------------------------------------|---------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Гемоглобин, г/л                      | 112,8<br>±3,2 | 110,8±<br>2,8    | 114,8±<br>3,0     | 111,2<br>±3,2     |
| Лейкоциты, х 10 <sup>9</sup> /л      | 8,3±0,<br>9   | 7,2±0,<br>6*     | 8,1±0,<br>4       | 7,6±0,<br>5*      |
| Эритроциты, х<br>10 <sup>12</sup> /л | 4,0±0,<br>1   | 3,9±0,<br>2      | 4,1±0,<br>1       | 3,9±0,<br>3       |
| Гематокрит, л/л                      | 41,4±<br>0,8  | 37,3±0<br>,9*    | 41,1±0<br>,7      | 39,5±<br>0,9      |
| Лимфоциты, %                         | 22,4±<br>1,7  | 26,0±1<br>,3     | 23,5±1<br>,4      | 28,6±<br>2,3      |
| СОЭ, мм/ч                            | 21,3±<br>4,3  | 15,8±3<br>,4**   | 22,0±4<br>,2      | 17,9±<br>2,1*     |

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Из таблицы следует, что нет достоверных различий в исходных данных показателей периферической крови в сравниваемых группах, что позволяет провести анализ изменения показателей после курса лечения. Обращает на себя внимание, что исходно имело место повышение содержания гематокрита у беременных обеих групп.

При сравнении уровней гемоглобина и количества эритроцитов после лечения у женщин сравниваемых групп выявлено, что эти показатели незначительно изменяются.

Гематокрит у пациенток обеих групп был повышен, это свидетельствует о развивающихся гиповолемии и гемоконцентрации с последующими гемореологическими расстройствами. В тоже время уровень гематокрита в основной группе после лечения достоверно снизился с  $41,4 \pm 0,8$  г/л до  $37,3 \pm 0,9$  г/л ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения недостоверное снижение гематокрита с  $41,1 \pm 0,7$  г/л до  $39,5 \pm 0,9$  г/л.

Уровень содержания лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов у наблюдаемых женщин в процессе лечения изменились незначительно. В группе беременных, которым в комплексе лечения применяли осетрон и эссенциале Н, содержание лейкоцитов составило до лечения  $8,3 \pm 0,9 \times 10^9$ /л, после -  $7,2 \pm 0,6 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения до лечения  $8,1 \pm 0,4 \times 10^9$ /л, после проведенной терапии  $7,6 \pm 0,5 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ).

СОЭ в основной группе снизилась с  $21,3 \pm 4,3$  мм/ч до  $15,8 \pm 3,4$  мм/ч ( $p < 0,01$ ), в контрольной – с  $22,0 \pm 4,2$  мм/ч до  $17,9 \pm 2,1$  мм/ч ( $p < 0,05$ ).

При исследовании содержания доли лимфоцитов в общей популяции лейкоцитов выяснено, что в первой группе выявлено недостоверное повышение их количества (с  $22,4 \pm 1,7\%$  до  $26,0 \pm 1,3\%$ ) после комплексного применения осетрона и эссенциале Н, в группе сравнения повышение более существенно, но также статистически недостоверно (с  $23,5 \pm 1,4\%$  до  $28,6 \pm 2,3\%$ ). Данные изменения содержания лимфоцитов являются благоприятными и свидетельствуют об активизации процессов иммуногенеза.

Указанную динамику картины периферической крови можно объяснить сгущением форменных элементов крови беременных с тошнотой

и рвотой. После лечения, включающего инфузионную терапию и осетрон, произошла гемодилюция, что и проявилось нормализацией показателя гематокрита. Таким образом, проведенное лечение благоприятно оказывает влияние на показатели периферической крови у беременных с тошнотой и рвотой.

Были изучены некоторые параметры биохимического статуса у беременных обследованных беременных (таблица 12).

**Таблица 12**

**Биохимические показатели беременных с тошнотой и рвотой**

| Показатели                   | Основная группа<br>(N=40) |                | Группа сравнения<br>(N=40) |               |
|------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------------|---------------|
|                              | До лечения                | После лечения  | До лечения                 | После лечения |
| Общий белок,<br>г/л          | 60,2<br>±1,7              | 67,2±1<br>,7   | 59,1±<br>1,8               | 64,2±<br>1,2  |
| Общий билирубин,<br>мкмоль/л | 19,4<br>±0,9              | 13,2±0<br>,6   | 18,1±<br>0,8               | 16,9±<br>0,9  |
| Креатинин,<br>мкмоль/л       | 77,8<br>±2,9              | 57,6±2<br>,8** | 76,9±<br>2,8               | 73,2±<br>2,6  |

|                        |               |                 |               |                |
|------------------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|
| Мочевина,<br>мкмоль/л  | 4,33<br>±0,24 | 2,91±0<br>,19** | 4,21±<br>0,36 | 3,87±<br>0,22  |
| АЛТ, мкмоль/л          | 0,71<br>±0,71 | 0,31+0<br>,34*  | 0,72±<br>0,1  | 0,63+<br>0,43  |
| АСТ, мкмоль/л          | 0,48±0,42     | 0,26+0<br>,22*  | 0,47±<br>0,2  | 0,42+<br>0,25  |
| Калий, ммоль/л         | 3,72<br>±0,14 | 4,37±0<br>,14*  | 3,61±<br>0,19 | 4,14±<br>0,16* |
| Натрий,<br>ммоль/л     | 137,<br>3±3,4 | 147,1±<br>2,8*  | 135,6<br>±3,8 | 137,0<br>±2,8  |
| Хлор, ммоль/л          | 96,3<br>±3,4  | 100,1±<br>2,6*  | 95,8±<br>2,5  | 98,9±<br>2,2   |
| Холестерин,<br>ммоль/л | 5,24<br>±0,54 | 4,2±0,<br>70    | 5,3±0<br>,60  | 4,8±0<br>,50   |

\* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Как следует из таблицы, некоторые повышение уровня общего белка плазмы с  $60,2 \pm 1,7$  г/л до  $67,2 \pm 1,7$  г/л отмечено в основной группе, а в группе сравнения наблюдалось недостоверное повышение уровня общего белка с  $59,1 \pm 1,8$  г/л до  $64,2 \pm 1,2$  г/л.

Интересна динамика уровней таких метаболитов, как непрямой билирубина, АЛТ и АСТ, мочевины и креатинина. Установлено, что после

лечения снижение непрямого билирубина отмечено в обеих групп. Однако достоверно нормализация содержания билирубина наблюдалась у беременных основной группы (с  $19,4 \pm 0,9$  мкмоль/л до  $13,2 \pm 0,6$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ). В группе сравнения снижение не достоверно (с  $18,1 \pm 0,8$  мкмоль/л до  $16,9 \pm 0,9$  мкмоль/л).

После лечения снижение содержания креатинина (исходно показатели на верхней границе нормы) отмечено в обеих группах, однако в большей степени нормализация содержания креатинина произошла у беременных основной группы (с  $77,8 \pm 2,9$  мкмоль/л до  $57,6 \pm 2,8$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ). В группе сравнения, где проводилась традиционная терапия, снижение не достоверно (с  $76,9 \pm 2,8$  мкмоль/л до  $73,2 \pm 2,6$  мкмоль/л).

Аналогичное снижение содержания мочевины после лечения отмечено в обеих группах, однако, в большей степени выражено у беременных основной группы, которым в комплексе лечения применялся осетрон и эссенциале Н, (с  $4,33 \pm 0,24$  мкмоль/л до  $2,91 \pm 0,19$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой (с  $4,21 \pm 0,36$  мкмоль/л до  $3,87 \pm 0,22$  мкмоль/л).

У пациенток обеих групп развивался незначительное повреждение гепатоцитов, об этом свидетельствовало незначительное повышение содержания в сыворотке крови индикаторных ферментов повреждения тканей - АСТ и АЛТ. После лечения достоверное снижение АЛТ (с  $0,71 \pm 0,71$  мкмоль/л до  $0,31 \pm 0,34$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) и АСТ (с  $0,48 \pm 0,42$  мкмоль/л до  $0,26 \pm 0,22$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) наблюдалась у беременных основной группы, в группе сравнения отмечается не достоверное снижение АЛТ (с  $0,72 \pm 0,1$  мкмоль/л до  $0,63 \pm 0,43$  мкмоль/л) и АСТ (с  $0,47 \pm 0,2$  мкмоль/л до  $0,42 \pm 0,25$  мкмоль/л).

При изучение электролитного баланса у беременных установлено, что исходно в сравниваемых группах отмечалось достаточно низкое содержание

электролитов уровня калия, натрия и хлора данные показатели находились на нижней границе нормы. После лечения уровень калия в основной группе повысился с  $3,72 \pm 0,14$  ммоль/л до  $4,37 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), в контрольной – с  $3,61 \pm 0,19$  ммоль/л до  $4,14 \pm 0,16$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Повышение уровня натрия в основной группе также существенно – с  $137,3 \pm 3,4$  ммоль/л до  $147,1 \pm 2,8$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), в контрольной не достоверное повышение: с  $135,6 \pm 3,8$  ммоль/л до  $137,0 \pm 2,8$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Уровень хлора после лечения в основной группе повысился с  $96,3 \pm 3,4$  ммоль/л до  $100,1 \pm 2,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), в контрольной – с  $95,8 \pm 2,5$  ммоль/л до  $98,9 \pm 2,2$  ммоль/л.

И так, можно предположить, что достаточно высокое содержание билирубина, креатинина, мочевины, АСТ и АЛТ у женщин до лечения связано с задержкой метаболизма токсических веществ вследствие микроциркуляторных нарушений в печеночной и почечной паренхиме. Снижение уровня электролитов было связано с их потерей вследствие многократной рвоты.

Следовательно, проведенное лечение позволило купировать указанные нарушения, нормализовать метаболизм внутренних органов, в первую очередь печени и почек (снижение уровня билирубина, креатинина, мочевины, АСТ и АЛТ), нормализовать водно-электролитный баланс (повышение уровней калия, натрия, хлора) и создать благоприятные условия для прогрессирования беременности, роста и развития плода.

Были изучены функциональное состояние системы гемостаза, путем определения ряда общепринятых интегративных показателей коагуляционного потенциала крови: времени свертывания цельной крови,

протромбинового индекса, а также содержания в крови фибриногена (таблица 13).

**Таблица 13**

**Показателей коагуляционного потенциала крови беременных с тошнотой и рвотой**

| Показатели                     | Основная группа<br>(N=40) |                  | Группа сравнения<br>(N=40) |                   |
|--------------------------------|---------------------------|------------------|----------------------------|-------------------|
|                                | До<br>лечения             | После<br>лечения | До<br>Лечени<br>я          | Посл<br>е лечения |
| Протромбиновый индекс, (%)     | 104±3,1                   | 96±2,1*          | 105±4,5                    | 98±3,3            |
| Время свертывания крови, (мин) | 5,11±<br>0,51             | 4,2±<br>0,2**    | 5,09±0,<br>31              | 4,2±<br>0,30*     |
| Фибриноген, (г/л)              | 5,2<br>±0,21              | 4,4±0,25**       | 5,3<br>±0,27               | 4,76±<br>0,23     |

\*p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001

Как известно, время свертывания крови - общий коагуляционный тест, выявляющий наиболее значительные сдвиги гемокоагуляции, обусловленные изменением содержания факторов свертывания крови и

антикоагулянтов [4]. Полученные результаты свидетельствуют о развитии гиперкоагуляции у женщин. После лечения снижение ПТИ отмечено в обеих группах, однако в большой степени нормализация ПТИ произошла у беременных основной группы с  $104 \pm 3,1\%$  до  $96 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,05$ ), а в группе сравнения с  $105 \pm 4,5\%$  до  $98 \pm 3,3\%$ .

Время свертывания крови у наблюдаемых женщин в процессе лечения изменились незначительно. В группе беременных, где применяли осетрон и эссенциале Н, снизился с  $5,11 \pm 0,51$  мин до  $4,2 \pm 0,2$  мин ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения до лечения  $5,09 \pm 0,31$  мин, после проведенной терапии  $4,2 \pm 0,30$  мин ( $p < 0,05$ ).

Одновременно выявляется подавление фибринолитического потенциала на фоне повышенного содержания фибриногена в крови. Установлено, что после лечения снижение фибриногена отмечено в обеих групп. Однако достоверно нормализация содержания фибриногена наблюдалась у беременных основной группы (с  $5,2 \pm 0,21$  г/л до  $4,4 \pm 0,25$  г/л,  $p < 0,05$ ), в группе сравнения эти показатели не достоверны (с  $5,3 \pm 0,27$  г/л до  $4,76 \pm 0,23$  г/л).

Как показали результаты наблюдений, в обеих группах, при проведении комплексной терапии были отмечены определенные сдвиги коагуляционного потенциала крови: нормализовалось время свертывания крови, протромбиновый индекс и фибриноген.

В результате бактериоскопического исследования влагалищного отделяемого обнаружено, что у обследованных беременных определялось повышенное количество лейкоцитов (18-26). Грамположительные и грамотрицательные палочки выявлены у 8 (20,0%) пациенток основной и у 10 (25,0%) группы сравнения, кокковая флора у 7 (17,5%) и у 6 (15,0%), «ключевые клетки» - у 4 (10,0%) и у 5 (12,5%) соответственно.

## Динамика общего анализа мочи

Нами были изучены данные анализов мочи до и после лечения у обследованных беременных (таблица 14)

**Таблица 14**

### Степень выраженности ацетонурии

| Показатели             | Основная группа<br>(N=40) |                  | Группа сравнения<br>(N=40) |                  |
|------------------------|---------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
|                        | До<br>лечения             | После<br>лечения | До<br>Лечен<br>ия          | После<br>лечения |
| Слабо<br>положительная | 11                        | 3                | 12                         | 5                |

|                        |       |      |       |       |
|------------------------|-------|------|-------|-------|
|                        | 27,5% | 7,5% | 30,0% | 12,5% |
| Положительная          | 17    | ---  | 15    | 3     |
|                        | 42,5% |      | 37,5% | 7,5%  |
| Резко<br>положительная | 12    | ---  | 13    | ---   |
|                        | 30,0% |      | 32,5% |       |

Как следует из представленных данных, резко положительная реакция на ацетон до лечения отмечена у 12 (30,0%) беременных основной и у 13 (32,5%) – группы сравнения, после лечения не отмечалась у обеих групп. Положительная реакция на ацетон до лечения зафиксирована у 17 (42,5%) пациенток основной и у 15 (37,5%) – группы сравнения, после лечения сохранился у 3 (7,5%) женщин группы сравнения. Слабо положительная реакция до лечения отмечена у 11 (27,5%) больных основной и у 12 (30,0%) – группы сравнения, после лечения их число уменьшилась до 7,5% и 12,5% соответственно.

Интенсивная ацетонурия, имевшая место у большинства обследованных беременных, свидетельствовала об усиленном катаболизме липидов с образованием избыточного количества их окисления. Проведенное лечение позволило купировать явления кетоацидоза (отрицательная и слабо положительная реакция) у всех пациенток основной и у 37 (92,5%) группы сравнения.

Кроме того, определяли степень протеинурии и цилиндрурии в моче обследованных беременных. В основной группе протеинурия отмечена до лечения у 14 (35,5%) пациенток, после – у 2 (5,0%), в группе сравнения до лечения – у 10 (25,0%) женщин, после лечения - у 4 (10,0%). Гиалиновые цилиндры обнаружены в основной группе до лечения у 6 (15,0%)

беременной, после лечения – у 1 (2,5%), в группе сравнения до лечения – у 4 (10,0%) женщин, после лечения – у 3 (7,5%) обследованной.

Таким образом, результаты исследования мочи позволило подтвердить положительное влияние проведенного комплексного лечения с использованием осетрона и эссенциале Н на метаболические процессы у беременных по сравнению с традиционной терапией: интенсивная ацетонурия купирована у всех беременных основной и у 92,5% группы сравнения.

Лечение пациенток у обеих групп было комплексным, только в основной группе дополнительно применялся осетрон и эссенциале Н. Для нормализации функции ЦНС важное значение имело создание лечебно-охранительного режима и устранение отрицательных эмоций. При госпитализации больную помещали в отдельную палату, чтобы исключить рефлекторную рвоту.

Использовали средства, блокирующие рвотный рефлекс: антигистаминные препараты - пипольфен 0,25% - 1,0 в/в кап-но на физиологическом растворе Na 1 раз в сутки, Антогонисты дофаминовых рецепторов - метоклопрамид 2,0 с NaCL 0,9% 500 в/в кап-но 1 раз в сутки. Только в основной группе применяли антагониста серотониновых рецепторов – осетрон 4мг - 2,0 в/в кап-но на физиологическом растворе Na 1-2 раз в сутки, в зависимости от степени тяжести рвоты беременных.

Для борьбы с обезвоживанием организма и для детоксикации применяли инфузионную терапию в объеме 1 - 1,5 л в сутки, в зависимости от степени тяжести рвоты беременных и массы тела пациентки. Для регидратации использовали раствор кристаллоидов - дисоль, NaCL 0,9% 500 - 1000 мл с аскорбиновой кислотой - 5,0% раствор 5-10 мл в/в кап-но. Использовали гепатопротекторы – эссенциале 5 мл в/в 1 раз в сутки.

Критериями достаточности инфузионной терапии являлось уменьшение обезвоживания и повышение тургора кожи, нормализация величины гематокрита, увеличение диуреза, улучшение самочувствия. Комплексную терапию продолжали в среднем 9-12 дней в основной группе и 13 - 15 дней в группе сравнения, до стойкого прекращения рвоты, нормализации общего состояния, постепенного нарастания массы тела.

Клинико-лабораторное обследование пациенток с рвотой беременных на фоне вышеуказанной терапии было проведено у обеих групп при поступлении беременной в стационар и по завершении лечения.

Как показали результаты наблюдений, в основной группе отмечено прекращение рвоты в среднем на 3 – 6 день и в группе сравнения на 6-9 день пребывания в стационаре, улучшение общего состояния.

Таким образом, проведение комплексного общепринятого лечения рвоты беременных в группе сравнения не приводит к полной нормализации клинико-лабораторных показателей на 8-10 сутки после начала лечения, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования принципов терапии рвоты беременных.

#### **3.4. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин, перенесших тошноту и рвоту беременных**

Учитывая данные литературы о неблагоприятном влиянии тошноты и рвоты на дальнейшее течение гестационного процесса и развития плода, а также с целью оценки эффективности проведенного лечения тошноты и рвоты, были изучены особенности течения беременности, родов и перинатального исхода у женщин обследованных групп.

В основной группе, где в комплексе лечения применяли осетрон и эссенциале Н, рецидив тошноты и рвоты возник только у 4 (10%) женщин при сроке беременности 11-12 недель, что потребовала повторного курса лечения (первый курс лечения был проведен в сроке 6-8 недель).

В группе сравнения рецидив тошноты и рвоты возникли у 9 (22,5%) беременных при сроке беременности 10-16 недель, что потребовало дополнительного назначения медикаментозных препаратов.

Осложнения, наблюдавшие в течение настоящей беременности, отражены в таблице 15.

**Таблица 15**

**Осложнения гестационного процесса**

| Осложнения<br>беременности | Основная<br>группа<br>(N=40) |      | Группа<br>сравнения<br>(N=40) |      |
|----------------------------|------------------------------|------|-------------------------------|------|
|                            | авс                          | %    | авс                           | %    |
| Анемия                     | 12                           | 30,0 | 11                            | 27,5 |
| Преэклампсия               | 3                            | 7,5  | 6                             | 15,0 |
| Многоводие                 | 4                            | 10,0 | 3                             | 7,5  |
| Маловодие                  | 3                            | 7,5  | 2                             | 5,0  |

|                                |   |      |    |      |
|--------------------------------|---|------|----|------|
| Угроза прерывания беременности | 7 | 17,5 | 10 | 25,0 |
|--------------------------------|---|------|----|------|

Как видно из представленных в таблице данных, дальнейший анализ течения беременности во II и III триместрах показал, что наиболее частыми осложнениями у 12 (30,0%) основной и у 11 (27,5%) группы сравнения обследованных женщин выявлена гестационная анемия, у 7 (17,5%) пациенток основной группы, которым использовали осетрон и эссенциале Н и у 10 (25,0%) женщин группы сравнения были угрозы прерывания беременности, у 3 (7,5%) основной и у 6 (15,0%) группы сравнения наблюдалась преэклампсия (легкой степени у беременных с ожирением), в 4 (10,0%) наблюдениях основной и в 3 (7,5%) – группы сравнения выявлено многоводие, в 3 (7,5%) и в 2 (5,0%) случаях соответственно маловодие.

По поводу угрозы прерывания беременности женщины получали спазмолитики (нош-па, папаверин), антагонисты Са (каринфар), магне В6, седативные препараты. 5 (12,5%) женщинам основной и 7 (17,5%) группы сравнения потребовалась стационарное лечение, направленное на сохранение беременности. В связи с развитием преэклампсии легкой степени (у беременных с ожирением I и II степени) для проведения амбулаторного лечения женщины применяли Каринфар (по 10мг 3-4 раза в день п/я), Кальций Д3 никомед (500мг 2раза в день п/о), Омега 3 (по 1 капсуле 1 раз в день п\о). Антианемическая терапия проводилась препаратами железа (сорбифер дурулес по 1 таб-ки 3 раза в день п/о) и витаминами (витрум пренатале форте по 1 таб-ки 1 раз в день п\о). По поводу много- и маловодие женщины получали антибактериальную терапию (рокситромицин, трихопол). Следовательно, можно отметить более благоприятное течение беременности у женщин основной группы.

Анализ методов родоразрешения показал, что роды через естественные родовые пути произошли в основной группе у 35 (87,5%) женщин, в группе сравнения у 28 (70,0%) беременных, произведено соответственно у 4 (10,0%) и у 7 (17,5%) операция кесарева сечения. Преждевременные роды произошли у 5 (12,5%) беременных основной и у 6 (15,0%)-группы сравнения.

Родовой акт у 13 (32,5%) основной группы и у 10 (25,0%) женщин группы сравнения осложнился дородовым и ранним излитием околоплодных вод. В связи с дефектом последа у 2 (5,9%) родильниц основной и у 5 (12,5%) группы сравнения произведено ручное обследование стенок полости матки и удаление остатков плацентарной ткани, у 8 (20,0%) рожениц основной группы и у 10 (25,0%) группы сравнения имелись разрывы шейки матки, стенок влагалища и промежности различной степени тяжести.

Кровопотеря при родах через естественные родовые пути составило в среднем  $226 \pm 15$  мл и колебалась от 130 мл до 300 мл в основной и в среднем  $237 \pm 21$  мл с колебаниями от 210 мл до 350 мл в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

В основной группе показаниями для кесарева сечения явились: тазовое предлежание плода в 1 (2,5%), несостоятельность рубца на матке в 1 (2,5%), миопия высокой степени в 1 (2,5%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 1 (2,5%).

В группе сравнения показаниями для абдоминального родоразрешения явились: анатомические особенности таза в 2 (5,0%), дистресс плода 2 (5,0%), несостоятельность рубца на матке в 1 (2,5%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 1 (2,5%), крупный плод в 1 (2,5%).

Анализ произведенных операций кесарева сечения показал, что кровопотеря в среднем составила  $526 \pm 23$  мл в основной группе, а в группе сравнения -  $565 \pm 37$  мл.

Показатели массы тела новорожденных представлены в таблице 16.

**Таблица 16**

**Показатели массы тела новорожденных**

| Массы тела<br>при рождение (г) | Основная группа<br>(N=39) |       | Группа сравнения<br>(N=35) |       |
|--------------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|-------|
|                                | абс                       | %     | абс                        | %     |
| 2500 – 2999                    | 9                         | 22,5% | 7                          | 17,5% |
| 3000 – 3499                    | 18                        | 45,5% | 16                         | 40,0% |
| 3500 – 3999                    | 10                        | 25,0% | 9                          | 22,5% |
| 4000 - более                   | 2                         | 5,0%  | 3                          | 7,5%  |
| Средняя масса                  | 3314±118                  |       | 3152±105                   |       |

В основной группе у 34 (87,2%%) новорожденных оценка по шкале Апгар при рождении и на пятой минуте жизни составила в среднем  $7,2 \pm 1,6$  и  $8,3 \pm 1,6$  балла; в асфиксии легкой степени (6-7 баллов) - у 5 (12,8%) детей. Средняя масса массы тела новорожденных составила в среднем  $3314 \pm 118$  г, рост  $52,4 \pm 2,1$  см.

В контрольной группе оценка по шкале Апгар при рождении и на пятой минуте жизни составила в среднем  $7,1 \pm 1,3$  и  $8,1 \pm 1,5$  балла у 27 (77,1%) новорожденных; в асфиксии легкой степени (6-7 баллов) - у 4 (11,4%), при средней степени (4-5 баллов) - у 3 (8,6%) детей, тяжелая асфиксия - у 1 (2,9%). Средняя масса массы тела новорожденных составила в среднем  $3152 \pm 105$  г, рост  $51,1 \pm 2,1$  см.

Следовательно, достоверных различий в состоянии новорожденных у женщин обследованных групп не выявлено, но процент детей, рожденных в состоянии асфиксии в группе сравнения выше, чем в основной.

Послеродовая койка-день в основной группе составил  $4,1 \pm 1,2$ , в группе сравнения  $5,3 \pm 1,6$ .

Таким образом, можно применять осетрона и эссенциале Н, как дополнительные препараты к стандартной терапии, так как не выявлено их тератогенность для плода. Осетрон и эссенциале Н оказался эффективным в комплексном лечении средних и тяжелых форм тошноты и рвоты беременных и следует рекомендовать для широкого клинического применения, как в условиях женской консультации, так и в стационаре.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проблема рвоты беременных — одна из актуальных в современном акушерстве, поскольку эта форма патологии относится к распространенным осложнениям беременности. Частота рвоты беременных не имеет тенденции к снижению и, составляет, по данным ряда авторов, от 8,5 до 13,5% [11, 36, 53, 85, 120,]. Рвота беременных значительно чаще возрастает при многоводии, пузырном заносе и других состояниях, ассоциированных с повышением уровня в крови гормонов беременности. Высокая частота развития патологии обусловлена неудовлетворительным состоянием здоровья беременных, а также воздействием стрессорных раздражителей, усиливающих механизмы дезадаптации в процессе развития беременности.

Важнейшим фактором, приводящие к возникновению рвоты, является иммунологическая атака плодом материнского организма. На 4-5 недели беременности в кровь матери начинает поступать антигены плода, с чем связано появление симптомов заболевания. По-видимому, рвота отражает частичную недостаточность механизмов предотвращения атаки иммунной системы женщин на ткани или органоспецифические антигены, ассоциированные с плацентой.

Имеет значение функциональная недостаточность рецепторного аппарата матки вследствие перенесенных аборт, воспалительных заболеваний половых органов, инфантилизма, что обуславливает патологическую импульсацию в ЦНС со стороны плодного яйца.

Исследователи сообщают о случаях рвоты беременных с выраженными нарушениями содержания витаминов и метаболическими осложнениями, такими как энцефалопатия. Вернике, спазм церебральных артерий, коагулопатия и периферическая нейропатия. Дегидратация, метаболические и электролитные нарушения являются относительно частым осложнением у пациенток с рвотой беременных [3, 35, 53, 118].

По данным литературы, беременность, сопровождавшаяся тяжелым<sup>1</sup> течением рвоты беременных, в дальнейшем осложняется невынашиванием, преждевременными родами, гипоксией плода, плацентарной недостаточностью, рождением детей с малой массой, тела или детей с аномалиями развития, а течение родов – аномалиями родовой деятельности, кровотечением [36, 107, 131].

Сложность патогенеза и гетерогенность клинических проявлений патологии, естественно, определяют многокомпонентность и разнонаправленность используемых в настоящее время принципов комплексной терапии. Многие вопросы терапии тошноты и рвоты не решены. Арсенал применяемых методов достаточно широк: от лазерной рефлексотерапии до подсадки консервированной плаценты [5, 33, 38]. Тем не менее, при тяжелом течение заболевания и отсутствие эффекта от длительной медикаментозной терапии иногда приходится прерывать беременность.

Неукротимая рвота беременных - самая тяжелая форма тошноты и

рвоты беременности, которая осложняет приблизительно одну из каждых 200 беременностей [56]. Обычно, определяются: постоянная рвота первого триместра, которая приводит к потере в весе сверх 5% предгравидарной массы тела, а также кетонурия, не связанная с другими причинами.

Вовлечение печени в патологический процесс с умеренным повышением трансаминаз, выявляется почти у 50 % пациенток, которым

требуется госпитализация в стационар, по причине рвоты беременных [19].

В одном исследовании, чрезмерная рвота, явилась причиной 32 % изменений тестов печени среди беременных женщин всех гестационных сроков и 94 % расстройств этих тестов, выявленных у беременных женщин в течение первого триместра беременности [33].

Среди ранних токсикозов, по различным оценкам, рвоту переживают от 70 до 85% беременных женщин. Однако, несмотря на столь широкую распространенность данной патологии, на сегодняшний день нет единого

мнения о причинах и механизмах развития тошноты и рвоты, а также не выработаны единые подходы к лечению данной патологии.

Комплекс современных мероприятий включает воздействие на ЦНС, коррекцию содержания белка, жидкости, электролитного баланса, КЩС, улучшение реологических свойств крови, восстановление микроциркуляции. Однако нельзя забывать о возможных тератогенных свойствах применяемых противотошнотных и противорвотных препаратов, по данным зарубежных исследователей отмечается некоторое повышение

частоты врожденных уродств плода у женщин, применявших указанные препараты [50, 74, 98].

Вышеизложенное убедительно свидетельствует о недостаточной информативности современных методов диагностики и прогнозирования исходам рвоты беременных, а также, о необходимости дальнейшего совершенствования принципов комплексной патогенетической терапии, что и определило цель и задачу нашей работы.

Последние годы в терапию средней и тяжелой формой рвоты беременных зарубежные исследователи предлагают включить антагониста серотониновых рецепторов – осетрона [69,84,102], а также гепатопротектора-эссенциале Н [42, 67, 108].

Материалом нашего исследования явились 80 беременных со средней и тяжелой формой тошноты и рвоты беременных, средний возраст которых составил  $26,3 \pm 2,6$  лет, со сроками беременности 5-19 недель и проявлениями, рвоты беременных с средней и тяжелой формой тошноты и рвоты, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии беременности в ГКБ №4 имени И.И.Эргашева и №4 родильном доме за период с 2011 по 2013 г.

В дальнейшем беременные наблюдались в женской консультации по стандартам антинатального ухода, изучались особенности течение беременности, родов и перинатального исхода.

Критерием отбора в группы явились жалобы на рвоту с 5 до 10 раз и более в сутки, снижение массы тела с 3 до 5 кг и более за 1-2 недели, ацетонурия у женщин при беременности от 5 до 19 недель.

Все беременные были разделены на две группы по 40 человек каждая. В основную группу вошли 40 (50,0%) беременные, в комплексную терапию которых наряду с общепринятыми методами лечения было включено

применение осетрона. В группу сравнения были включены 40 (50,0%) пациенток получавших комплексную терапию (дезинтоксикационная, десенсибилирующая терапия, солевые растворы, гепатопротекторы, противорвотные препараты). В каждую группу вошли женщины со средним и тяжелым течением рвоты беременных.

Срок беременности, при котором применяли внутривенный осетрон и эссенциале Н, колебался от 5 до 19 недель, в среднем составил  $11,6 \pm 0,8$  недели. Все беременные удовлетворительно перенесли препарат на свое состояние. Осложнений при применении осетрона или вскоре после него не отмечено. Преждевременного прерывания беременности отмечено в одном случае, из - за цитомегаловируса развилась неразвивающаяся беременность и прервана путем операции искусственного аборта. Осетрон применялся по 4мг 1-2 раза в сутки внутривенно капельно с раствором NaCl 0,9%-500 мл со скоростью 30 капель в минуту. Эссенциале Н по 5 мл 1 раз в сутки внутривенно в сутки. Комплексную терапию продолжали в среднем 9-12 дней в основной группе, до стойкого прекращения рвоты, нормализации общего состояния, постепенного нарастания массы тела, где отмечено прекращение рвоты в среднем на 3 – 6 день пребывания в стационаре.

Клиническое обследование пациенток начали со сбора анамнестических данных (условие труда и быта, перенесенные заболевания, ИМТ, гинекологический и акушерский анамнез). Тщательно изучали характер репродуктивной функции, течение и исход предыдущих беременностей. Выясняли особенности течения данной беременности, устанавливали срок беременности, наличие или отсутствие угрозы прерывания, экстрагенитальной патологии.

Наряду с общепринятыми методами обследования (ОАК, БАК, ОАМ, коагулограмма,) в работе использованы: бактериоскопические исследование отделяемого из «С», «U» и «V», УЗИ органов малого таза.

Установлено, что все обследованные беременные находились в возрасте от 17 до 38 лет, средний возраст которых их составил  $26,3 \pm 2,6$  лет. 13 (16,3%) обследованных находились в возрасте до 20 лет, 26 (32,5%) женщин – от 21 до 25 лет, 32 (40,0%) - в возрасте до 26-30 и свыше 31 года - 9 (11,2%) пациенток. Анализ возрастного состава показал, что тошнота и рвота чаще осложняет беременность в возрасте от 20 до 29 лет, то есть наиболее активный репродуктивный период жизни женщины.

Проведен сравнительный анализ экстрагенитальных заболеваний в анамнезе обследованных беременных. Обращает на себя внимание высокая частота хронических экстрагенитальных заболеваний, имеющих в основном воспалительный генез. Выявлено, что 59 (73,8%) женщин перенесли инфекционные заболевания, 18(22,5%) пациенток - заболевания органов дыхания, 63 (78,7%) пациенток - заболевания желудочно-кишечного тракта, 51(63,8%) пациенток - заболевания органов мочевого выделения, 39 (48,7%) пациенток – заболевания щитовидной железы. Полученные данные свидетельствует, что тошнота и рвота чаще возникает на фоне имеющейся экстрагенитальной патологии, особенно заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наши данные согласуется с мнениями других авторов [19, 32, 44]. К факторам риска также следует отнести воспалительные заболевания матки и придатков (44,5%) и заболевания органов мочевого выделения (63,8%), что в целом согласуется с данными других авторов [49, 63].

Необходимо обратить внимание на высокую частоту хронических экстрагенитальных заболеваний, имеющих в основном воспалительный генез, частоту аборт (38,7%), самопроизвольных выкидышей (15,0%) в

анамнезе у обследованных пациенток, также свидетельствуют о неблагоприятном преморбидном фоне практически у всех больных, которые рассматривают как основные факторы для развития тошноты и рвоты [44, 60, 83].

Анализ генеративной функции обследованных женщин показал, что большинство из них явились повторнородящими. В анамнезе у повторнобеременных первородящих имели место 1-2 искусственных аборта. Следует отметить, что в основной группе у 2 (5,0%), а в контрольной – у 3 (7,5%) женщин имело место прерывания беременности в связи с тяжелым течением тошноты и рвоты, а также отсутствием эффекта от проводимого лечения.

Срок беременности, при котором женщины обратились в стационар, колебался от 5 до 19 недель и в среднем составил в основной группе  $10,6 \pm 0,8$  недель, а контрольной -  $10,8 \pm 0,9$  недель.

Наиболее характерным из предъявляемых беременными жалоб были: тошнота (100%), рвота (92,5-95,0%), снижение аппетита (85,0-87,5%). Рвота не всегда была связана с приемом пищи. Частота рвоты, со слов женщин, варьировалась от 5 до 15 и более в сутки. Были указания на слабость (75-82,5%), головокружение (62,5-70%), изменение вкусовых и обонятельных ощущений (35-42,5%), нарушение сна (12,5-15%), слюнотечение (27,5-32,5%), запоры (30-37,5%).

Анализ динамики массы тела показал, что у 35 (87,5%) пациенток основной и у 38 (95,0%) – группы сравнения наблюдалось снижение массы тела, несмотря на прогрессирование беременности. При этом потеря массы тела за время беременности колебалась от 2 до 11 кг и в среднем составила  $5,2 \pm 0,8$  кг в основной и  $5,4 \pm 0,9$  кг в группе сравнения.

Артериальная гипотония зарегистрирована у 19 (47,5%) пациенток основной группы и у 16 (40,0%) – группы сравнения. Тахикардия выявлена у 18 (45,0%) пациенток основной и у 20 (50%) группы сравнения.

Запах ацетона отмечался у 7 (17,5%) беременных основной группы и у 9 (22,5%) группы сравнения.

Обращает на себя внимание сухость кожных покровов у 12 (30,0%) женщин основной и у 10 (25,0%) пациенток соответственно.

Помимо явлений тошноты и рвоты, данная беременность у некоторых обследованных женщин осложнилась начавшимся выкидышем и неразвивающейся беременностью. Частота этих осложнений в основной группе, где в комплексе лечебных мероприятий применяли осетрон и эссенциале Н, отмечалась у 1(2,5%) обследованной, в группе сравнения у 5 (12,5%) женщин.

Следовательно, синдром тошноты и рвоты беременных чаще возникает у повторнобеременных женщин с перенесших заболевания желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания матки и придатков. Завершая клиническую характеристику обследованных групп беременных, следует отметить, что они однородны по своему составу. Это позволяет провести между ними сравнительный анализ.

Рассмотрим субъективные жалобы и объективное состояние обследованных женщин в процессе лечения. После завершения курса лечения тошнота сохранилась у 9 беременных основной и у 14 женщин группы сравнения. Рвота снизилась с 92,5% до 8,1% в основной и с 95,0% до 26,0% в группе сравнения.

Снижение аппетита отмечали 11 (27,5%) женщин основной (до лечения 85,0%) и 18 (45,0%) женщин в группы сравнения (до лечения-87,5%).

Слабость сохранилась у 8 (20,0%) женщин основной (до лечения 75,0%) и 12 (30,0%) беременных группы сравнения (до лечения 82,5%).

Головокружение продолжало беспокоить 5 (12,5 %) женщин, которым в комплексе лечения применяли осетрон и эссенциале Н (70,0% до лечения) и 7 (17,5%) – группы сравнения (62,5% до лечения).

На изменение вкусовых и обонятельных ощущений после лечения жаловались 2 (5%) пациенток основной (42,5% до лечения) и 3 (7,5%) – в группе сравнения (35,0% до лечения).

Сон оставался нарушенным у 2 (5%) женщины основной (до лечения- 15,0%) и у 2 (5%) - группы сравнения (до лечения- 12,5%).

Слюнотечение прекратилось у 13 (32,5%) женщин, которым применяли осетрон и эссенциале Н, продолжалось у 4 (10%) в группе сравнения (до лечения -27,5%).

Запоры сохранились у 4(10%) женщины основной (до лечения- 30,0%) и у 5 (12,5%) - группы сравнения (до лечения- 37,5%).

Анализ динамики массы тела показал, что в обеих групп прекратилось снижение массы тела, при этом большинства из них наметилась тенденция к увеличению массы тело, особенно в основной группе.

Таким образом, у всех 40 беременных основной группы, которым в комплексе лечебных мероприятий применялся осетрон и эссенциале Н, отмечена значительная положительная динамика клинической картины заболевания, заключающаяся как в уменьшение жалоб, так и в улучшении данных объективного обследования. У 1 (2,5%) беременных основной и у 5 (6,3%) беременных группы сравнения, не смотря на проводимую терапию, у них развился самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся

беременность, поэтому беременность прервана путем операции искусственного аборта.

Было изучено влияние проведенного беременным лечения на состояние некоторых показателей крови. Клинико-лабораторное обследование пациенток с рвотой беременных на фоне вышеуказанной терапии было проведено у обеих групп при поступлении беременной в стационар и по завершении лечения. Установлено, что достоверных различий в исходных данных показателей периферической крови в обследованных группах нет, что позволяет провести анализ изменения показателей после курса лечения. Обращает на себя внимание, что исходно имело место повышение содержания гематокрита у женщин в обеих группах.

При сравнении уровней гемоглобина и количества эритроцитов после лечения у женщин сравниваемых групп выявлено, что эти показатели незначительно изменяются. В тоже время уровень гематокрита в основной группе после лечения достоверно снизился с  $41,4 \pm 0,8$  г/л до  $37,3 \pm 0,9$  г/л ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения недостоверное снижение гематокрита с  $41,1 \pm 0,7$  г/л до  $39,5 \pm 0,9$  г/л.

Уровень содержания лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов у наблюдаемых женщин в процессе лечения изменились незначительно. В группе беременных, которым в комплексе лечения применяли осетрон и эссенциале Н, содержание лейкоцитов составило до лечения  $8,3 \pm 0,9 \times 10^9$ /л, после -  $7,2 \pm 0,6 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения до лечения  $8,1 \pm 0,4 \times 10^9$ /л, после проведенной терапии  $7,6 \pm 0,5 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ).

СОЭ в основной группе снизилась с  $21,3 \pm 4,3$  мм/ч до  $15,8 \pm 3,4$  мм/ч ( $p < 0,01$ ), в контрольной – с  $22,0 \pm 4,2$  мм/ч до  $17,9 \pm 2,1$  мм/ч ( $p < 0,05$ ).

При исследовании содержания доли лимфоцитов в общей популяции лейкоцитов выяснено, что в первой группе выявлено недостоверное

повышение их количества (с  $22,4 \pm 1,7\%$  до  $26,0 \pm 1,3\%$  ) после комплексного применения осетрона и эссенциале Н, в группе сравнения повышение более существенно, но также статистически недостоверно (с  $23,5 \pm 1,4\%$  до  $28,6 \pm 2,3\%$ ). Данные изменения содержания лимфоцитов являются благоприятными и свидетельствуют об активизации процессов иммуногенеза.

Вышеперечисленные изменения картины периферической крови можно объяснить гемоконцентрацией у беременных с тошнотой и рвотой. После лечения, включающего инфузионную терапию и особенно после применения осетрона и эссенциале Н, произошла гемодилюция, что и проявилось нормализацией показателя гематокрита.

Проведение биохимического анализа крови позволяет получить представление о белковом, липидном, углеводном, водно-электролитном обмене, кислотности среды, содержание микроэлементов и витаминов. Одни показатели характеризуют состояние организма в целом, другие – функции отдельных органов и систем (например, органоспецифические ферменты).

Во время наблюдения за беременной обычно определяют только показатели, отражающие белковый, углеводный обмен, функции печени, почек, метаболизм желез, электролитного баланса.

Концентрация белков и белковых фракций зависит в основном от соотношения между скоростью синтеза и выведения из организма. Синтез белков плазмы крови осуществляется преимущественно в клетках печени и ретикулоэндотелиальной системы. Многочисленные физиологические функции белков определяют важность изучения этого показателя. У беременных в связи с возможными потерями белка с мочой из-за развития гестационных осложнений необходимо определять общий белок и его фракции. Исходные данные в группах достоверно не различались. Повышение уровня общего белка плазмы с  $60,2 \pm 1,7$  г/л до  $67,2 \pm 1,7$  г/л

отмечено в основной группе, где применяли осетрон и эссенциале Н, а в группе сравнения наблюдалось недостоверное повышение уровня общего белка с  $59,1 \pm 1,8$  г/л до  $64,2 \pm 1,2$  г/л.

Мочевина – конечный продукт метаболизма белков в организме, её выведение происходит посредством клубочковой фильтрации и тубулярной секреции. Понижение концентрации мочевины в плазме крови особого диагностического значения не имеет, повышенная (азотемия) – в большинстве случаев свидетельствует о нарушении выделительной функции почек. Концентрация креатинина в сыворотке крови зависит от его образования и выведения путем клубочковой фильтрации. В отличие от мочевины он не реабсорбируется в почках, в меньшей степени зависит от уровня катаболизма, поэтому в большой мере отражает степень нарушения выделительной и фильтрационной функции почек. Уменьшение содержания креатинина в сыворотке крови диагностического значения не имеет.

Интересная динамика уровней таких метаболитов, как билирубин, АЛТ и АСТ, мочевины и креатинина. Установлено, что после лечения снижение билирубина отмечено в обеих группах. Однако достоверно нормализация содержания билирубина наблюдалась у беременных основной группы (с  $19,4 \pm 0,9$  мкмоль/л до  $13,2 \pm 0,6$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ). В группе сравнения снижение не достоверно (с  $18,1 \pm 0,8$  мкмоль/л до  $16,9 \pm 0,9$  мкмоль/л).

После лечения снижение содержания креатинина (исходно показатели на верхней границе нормы) отмечено в обеих группах, однако в большей степени нормализация содержания креатинина произошла у беременных основной группы (с  $77,8 \pm 2,9$  мкмоль/л до  $57,6 \pm 2,8$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ). В группе сравнения, где проводилась традиционная терапия, снижение не достоверно (с  $76,9 \pm 2,8$  мкмоль/л до  $73,2 \pm 2,6$  мкмоль/л).

Аналогичное снижение содержания мочевины после лечения отмечено в обеих группах, однако, в большей степени выражено у беременных

основной группы, которым в комплексе лечения применялся осетрон, (с  $4,33 \pm 0,24$  мкмоль/л до  $2,91 \pm 0,19$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой (с  $4,21 \pm 0,36$  мкмоль/л до  $3,87 \pm 0,22$  мкмоль/л).

У пациенток обеих групп развивался поражение гепатоцитов, об этом свидетельствовало значительное повышение содержания в сыворотке крови индикаторных ферментов повреждения тканей - АСТ и АЛТ. После лечения достоверное снижение АЛТ (с  $0,71 \pm 0,71$  мкмоль/л до  $0,31 \pm 0,34$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) и АСТ (с  $0,48 \pm 0,42$  мкмоль/л до  $0,26 \pm 0,22$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) наблюдалась у беременных основной группы, в группе сравнения отмечается не достоверное снижение АЛТ (с  $0,72 \pm 0,1$  мкмоль/л до  $0,63 \pm 0,43$  мкмоль/л) и АСТ (с  $0,47 \pm 0,2$  мкмоль/л до  $0,42 \pm 0,25$  мкмоль/л).

Из неорганических соединений наибольшее значение имеют концентрации кислорода и углекислого газа, ионов солей, группы макро- и микроэлементов. Показатели водно-электролитного обмена отражают картину кислотно-щелочного баланса в организме и состояние системы кровообращения в целом. Вода является самым распространенным веществом организма. На ее долю приходится в среднем 60% массы тела человека. Все биохимические реакции протекают в водных растворах внутри клеток или во внеклеточном пространстве. Все неорганические вещества присутствуют в растворах в виде ионов.

Представляло интерес состояние электролитного баланса у беременных. Установлено, что исходно в обследованных группах отмечалось достаточно низкое содержание электролитов: уровни калия, натрия и хлора находились на нижней границе нормы. После лечения уровень калия в основной группе повысился с  $3,72 \pm 0,14$  ммоль/л до  $4,37 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), в контрольной – с  $3,61 \pm 0,19$  ммоль/л до  $4,14 \pm 0,16$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Повышение уровня натрия в основной группе также существенно – с  $137,3 \pm 3,4$  ммоль/л до  $147,1 \pm 2,8$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), в контрольной не

достоверное повышение: с  $135,6 \pm 3,8$  ммоль/л до  $137,0 \pm 2,8$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Уровень хлора после лечения в основной группе повысился с  $96,3 \pm 3,4$  ммоль/л до  $100,1 \pm 2,6$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), в контрольной – с  $95,8 \pm 2,5$  ммоль/л до  $98,9 \pm 2,2$  ммоль/л.

Можно предположить, что достаточно высокое содержание билирубина, креатинина, мочевины, АСТ и АЛТ у женщин до лечения связано с задержкой метаболизма токсических веществ вследствие микроциркуляторных нарушений в печеночной и почечной паренхиме. Снижение уровня электролитов было связано с их потерей вследствие многократной рвоты.

Проведенное лечение позволило купировать указанные нарушения, нормализовать метаболизм внутренних органов, в первую очередь печени и почек (снижение уровня билирубина, креатинина, мочевины, АСТ и АЛТ), нормализовать водно-электролитный баланс (повышение уровней калия, натрия, хлора) и создать благоприятные условия для прогрессирования беременности, роста и развития плода.

Нами были изучены функциональное состояние системы гемостаза, путем определения ряда общепринятых интегративных показателей коагуляционного потенциала крови: времени свертывания цельной крови, протромбинового индекса, а также содержания в крови фибриногена. Полученные результаты свидетельствуют о развитии гиперкоагуляции у женщин. После лечения снижение ПТИ отмечено в обеих группах, однако в большей степени нормализация ПТИ произошла у беременных основной группы с  $104 \pm 3,1\%$  до  $96 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,05$ ), а в группе сравнения с  $105 \pm 4,5\%$  до  $98 \pm 3,3\%$ .

Время свертывания крови у наблюдаемых женщин в процессе лечения изменились незначительно. В группе беременных, где применяли осетрон снизился с  $5,11 \pm 0,51$  мин до  $4,2 \pm 0,2$  мин ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения до лечения  $5,09 \pm 0,31$  мин, после проведенной терапии  $4,2 \pm 0,30$  мин ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что после лечения снижение фибриногена отмечено в обеих группах. Однако достоверно нормализация содержания фибриногена наблюдалась у беременных основной группы (с  $5,2 \pm 0,21$  г/л до  $4,4 \pm 0,25$  г/л,  $p < 0,05$ ), в группе сравнения эти показатели не достоверны (с  $5,3 \pm 0,27$  г/л до  $4,76 \pm 0,23$  г/л).

Инфицирование мочевыводящей системы, которая в обычных условиях должна быть стерильной, означает факт наличия в ней микроорганизмов, с последующим вероятным развитием воспалительного процесса. Частота инфекций мочевыводящей системы у беременных составляет от 4 до 8 %.

Нами проведено микробиологическое исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала у обследованных беременных. В результате бактериоскопического исследования влагалищного отделяемого обнаружено, что у обследованных беременных определялось повышенное количество лейкоцитов (18-26). Грамположительные и грамотрицательные палочки выявлены у 8 (20,0%) пациенток основной и у 10 (25,0%) группы сравнения, кокковая флора у 7 (17,5%) и у 6 (15,0%), «ключевые клетки» - у 4 (10,0%) и у 5 (12,5%) соответственно.

Нами были изучены данные анализов мочи до и после лечения у обследованных беременных. Прежде всего, обращали внимание на выраженность ацетонурии.

Резко положительная реакция на ацетон до лечения отмечена у 12 (30,0%) беременных основной и у 13 (32,5%) – группы сравнения, после лечения не отмечалась у обеих групп. Положительная реакция на ацетон до

лечения зафиксирована у 17 (42,5%) пациенток основной и у 15 (37,5%) – группы сравнения, после лечения сохранился у 3 (7,5%) женщин группы сравнения. Слабо положительная реакция до лечения отмечена у 11 (27,5%) больных основной и у 12 (30,0%) – группы сравнения, после лечения их число уменьшилась до 7,5% и 12,5% соответственно.

Интенсивная ацетонурия, имевшая место у большинства обследованных беременных, свидетельствовала об усиленном катаболизме липидов с образованием избыточного количества их окисления. Проведенное лечение позволило купировать явления кетоацидоза (отрицательная и слабо положительная реакция) у всех пациенток основной и у 37 (92,5%) группы сравнения.

Кроме того, определяли степень протеинурии и цилиндрурии в моче обследованных беременных. В основной группе протеинурия отмечена до лечения у 14 (35,5%) пациенток, после – у 2 (5,0%), в группе сравнения до лечения – у 10 (25,0%) женщин, после лечения - у 4 (10,0%). Гиалиновые цилиндры обнаружены в основной группе до лечения у 6 (15,0%) беременной, после лечения – у 1 (2,5%), в группе сравнения до лечения – у 4 (10,0%) женщин, после лечения – у 3 (7,5%) обследованной.

Исследования мочи позволило подтвердить клинические данные о положительном влиянии проведенного комплексного лечения с использованием осетрона на метаболические процессы у беременных по сравнению с традиционной терапией: интенсивная ацетонурия купирована у всех беременных на фоне осетрона и эссенциале Н, и у 92,5% после общепринятой терапии.

Анализ течения беременности во II и III триместрах показал, что наиболее частыми осложнениями были: гестационная анемия у 12 (30,0%) обследованных женщин основной и у 11 (27,5%) группы сравнения, у 7 (17,5%) пациенток основной группы, которым использовали осетрон и

эссенциале Н, и у 10 (25,0%) женщин группы сравнения были угрозы прерывания беременности, у 3 (7,5%) основной и у 6 (15,0%) группы сравнения наблюдалась преэклампсия (легкой степени у беременных с ожирением), в 4 (10,0%) наблюдениях основной и в 3 (7,5%) – группы сравнения выявлено многоводие, в 3 (7,5%) и в 2 (5,0%) случаях соответственно маловодие.

По поводу угрозы прерывания беременности 5 (12,5%) женщинам основной и 7 (17,5%) группы сравнения потребовалась стационарное лечение, направленное на пролонгирование беременности.

Анализ методов родоразрешения показал, что роды через естественные родовые пути произошли в основной группе у 35 (87,5%) женщин, в группе сравнения у 28 (70,0%) беременной, произведено соответственно у 4 (10,0%) и у 7 (17,5%) операция кесарево сечения. Преждевременные роды произошли у 5 (12,5%) беременных основной и у 6 (15,0%)-группы сравнения.

Кровопотеря при родах через естественные родовые пути составило в среднем  $226 \pm 15$  мл и колебалась от 130 мл до 300 мл в основной и в среднем  $237 \pm 21$  мл с колебаниями от 210 мл до 350мл в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Анализ произведенных операций кесарева сечения показал, что кровопотеря в среднем составила  $526 \pm 23$  мл в основной группе, а в группе сравнения -  $565 \pm 37$  мл.

В основной группе у 34 (87,2%%) новорожденных оценка по шкале Апгар при рождении и на пятой минуте жизни составила в среднем  $7,2 \pm 1,6$  и  $8,3 \pm 1,6$  балла; в асфиксии легкой степени (6-7 баллов) - у 5 (12,8%) детей. Средняя масса массы тела новорожденных составила в среднем  $3314 \pm 118$  г, рост  $52,4 \pm 2,1$  см.

В контрольной группе оценка по шкале Апгар при рождении и на пятой минуте жизни составила в среднем  $7,1 \pm 1,3$  и  $8,1 \pm 1,5$  балла у 27 (77,1%) новорожденных; в асфиксии легкой степени (6-7 баллов) - у 4 (11,4%), при средней степени (4-5 баллов) - у 3 (8,6%) детей, тяжелая асфиксия - у 1 (2,9%). Средняя масса массы тела новорожденных составила в среднем  $3152 \pm 105$  г, рост  $51,1 \pm 2,1$  см.

Следовательно, достоверных различий в состоянии новорожденных у женщин обследованных групп не выявлено, но процент детей, рожденных в состоянии асфиксии в группе сравнения выше, чем в основной.

Послеродовые койка-дни в основной группе составили  $4,1 \pm 1,2$ , в группе сравнения  $5,3 \pm 1,6$ .

## ВЫВОДЫ

1. Ранний токсикоз беременных характеризовался развитием симптома тошноты в 100%, рвоты в 93,8 %, снижением аппетита (86,3%), общей слабостью (78,7%), головокружением (66,2%), ацетонурией (положительная и резко положительная реакции - 72,5%).

2. Для беременных с тошнотой и рвотой характерны нарушения коагуляционного потенциала крови (ПТИ, ВСК, фибриноген), а также липидного обмена (повышение холестерина), относительно нормативных значений, незначительное повышение печеночных тестов (АЛТ, АСТ).

3. Рекомендуемая терапия с дополнением осетрона и эссенциале Н способствует более быстрому и значимому регрессу симптоматики тошноты и рвоты и обуславливает значительное ускорение ремиссии относительно пациенток с традиционным лечением.

4. Клиническая эффективность рекомендуемого лечения выразилась в снижении репродуктивных потерь, уменьшая частоту самопроизвольных абортов 1,6 раз, развития анемии 1,7 раз, преждевременных родов в 2,4 раза, преэклампсии в 2,2 раза, рецидивов данной патологии, а также в улучшение перинатальных результатов и сокращения пребывания беременных в стационаре до  $6,5 \pm 0,1$  койко-дня против  $8,5 \pm 0,2$  койко-дня при общепринятом лечении.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ.

1. Для оценки тяжести тошноты и рвоты следует использовать бальную шкалу Kogen G. et al. (2002), а также проводить биохимический и биофизический скрининг: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, УЗИ органов малого таза и гепатобилиарной системы,

2. Для повышения эффективности лечения беременных с среднетяжёлой и тяжелой формами тошноты и рвоты беременных показано включение в комплекс лечебных мероприятий осетрон и гепатопротектор эссенциале Н.

3. При тошноте и рвоте средней тяжести осетрон назначается по 4 мг в сутки единожды, при тяжелой рвоте – по 4 мг дважды в сутки в виде капельной инфузии в течение 5 дней.

При среднетяжёлой и тяжёлой степени тошноты и рвоты рекомендуется применять высокоэффективный гепатопротектор эссенциале Н по 5 мл в\в 1 раз в сутки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов, М.И. Применение  $\alpha$ -токоферола в комплексной терапии, рвоты беременных / М.И. Агаджанов; К.Г.Кутоян, В.С.Григорян // Журнал эксп. и клин, медицины. - 2001. - Т. 27. - № 6.,- С. 568 - 571.
2. Айламазян А.П. Акушерство/А.П.Айламазян-СПб.: Спец. Лит, 2000. - 183с.
3. Абубакирова А.М., Федорова Т.А., Фотеева Т.С и др. Применение медицинского озона в клинике акушерство и гинекологии // Акуш. и гин.-2002.-№1.- С. 54-54.
4. Айламазян Э.К. Акушерство:Учеб. пособие для студентов вузов Л.2004.- 250с.
5. Андикян В.М., Волущик И.Н. Озонотерапия в акушерстве // Проблемы беременности.-2001.-№3.-С. 73-75.
6. Бенедиктов И.И., Колпаков Л.Ф., Цуцор В.Б. Лечение рвоты беременных // Акуш. и гин.-2006.-№5-С. 59-61.
- 7.Быстрицкая Т.С.. Волкова Н.Н. Некоторые показатели фосфорно-кальциевого обмена при нормальной и осложненной гестозами беременности // Акуш. и гин.-2001.-№4.-С. 20-22.
8. Говорухина Е.М., Иванов И.П. Принципы патогенетического лечения рвоты беременных // Вопр.охр.матер.-2005.-№5. -С.47-51
9. Городничева Ж.А. Особенности течения беременности у женщин с антифосфолипидными антителами при гестозе/Ж.А. Городничсва, Н.В.Пономарева, Л.Е. Мурашко // Акушерство и гинекология. - 2002. - №5.- С. 35-38:
10. Грицак Е.В. Системные метаболические расстройства при рвоте беременных и обоснование принципов их коррекции: дис. ... канд. мед. наук/ Е.В. Грицак М., 2011.-161с
11. Дубская Н.М. Ранний токсикоз беременных: возможности терапии // Лечащий врач.-2007.-№4.-С47-48.

12. Дьякова, Е.П. Клинико-иммунологические аспекты рвоты беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук/Е.П.Дьякова-М., 2003. - 40 с.
13. Жданова В.А., Замазова В.И. Инъекционная терапия активированным кислородом (опыт практического применения) // русское издание.-2004.-№1.- С.78-84.
14. Кандаурова, З.Р., И.И.Баранов, Т.С.Фотеева. Принципы инфузионной терапии при ранних токсикозах беременных // Материалы семинара: Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М., 2002. - С. 56 - 60.
15. Каримова И.Ш. Оптимизация течения и исходов гестации, осложненной рвотой беременных: Автореф.дис. ... канд. мед, наук / И.Ш. Каримова. - Ташкент, 2008. — 30 с.
16. Каюмова Ш.П. Клинико-иммунологическая характеристика рвоты беременных: Автореф.дис. ... канд. мед, наук.-М., 2002.-26.
17. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии (руков. для практ. врачей) // М., 2005.-186с.
18. Линников В.И: Применение плазмафереза в комплексном лечении гестозов с патологическим уровнем антифосфолипидных антител / В.И.Линников, М.Ю.Голубенко, Н.Н.Бондаренко// Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. - М., 2008. - С. 144 - 145.
19. Ляличкина Н.А. Патогенетические аспекты фототерапии раннего гестоза - рвоты беременных: Автореф. дисс. ... канд. мед, наук / Н.А. Ляличкина. - Саранск, 2001. — 30 с.
20. Мирон И.М. Рвота беременных: методические рекомендации / И.М.Мирон, В.М.Уткин, Б.П.Чалых - Рязань: Изд-во РМЦ, 2005. - 40 с.
21. Несват Л.М. Природные физические лечебные факторы курортов Кубани в коррекции нарушений водно-солевого равновесия у женщин с ранним токсикозом беременности: Автореферат дисс. ... канд. мед, наук. — 2008. - 24с
22. Панова И.А., Баженова М.Ю. Посисеева Л.В. Немедикаментозная иммуномодуляция в терапии токсикозов // Росс. Вест. Акуш.- гин.- 2002. Т.2. - №1. С. 48-50.

23. Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Крюшкина Н.В. и др. Особенности продукции цитокинов мононуклеарными клетками децидуальной оболочки плаценты у женщин с токсикозом // АГ-инфо.журн.Росс. ассоц. Акуш.-гин.-2002.- №3. С. 17-18.
24. Петрунин, Д.Д.; Содержание  $\alpha_2$ -глобулина зоны беременности, трофобластического  $\alpha$ -глобулина и плацентарного  $\alpha_2$ -микροглобулина в сыворотке крови при рвоте беременных / Д.Д.Петрунин, Л.В.Брагина, Н.И.Огольцова // Вопр. охраны материнства и детства.- 2002. №1. С. 58 - 60.
25. Пырегов, А.В. Плазмаферез в реабилитации родильниц с тяжелыми формами гестоза: Автореф. дис. канд. мед. наук / А.В.Шырегов; М., 2000.- 26 с.
26. Параксевова С.А. Комплексное лечение раннего токсикоза беременных с применением медицинского озона. дис. канд. мед. наук / С.А. Параскевова – Москва 2011.-116с
27. Рогачевский, О.В. Плазмаферез в комплексной терапии плацентарной недостаточности. Дис., канд. мед. наук / О.В.Рогачевский. - М., 2000. 111 с.
28. Ройт А. Иммунология. Пер: с англ. / А.Ройт, Дж.Бростофф, Д.Мейл. - М.: Мир, 2000. - 582 с.
29. Савельева, Р.М. Акушерство / Р.М.Савельева. М.: Медицина, 2000. - 4005с.
30. Савельева, Г.М., Акушерство и гинекология / Г.М.Савельева, Л.Г.Сичинава. - М.: ГЭОТАР Медицина, 2006. - 652 с.
31. Скоркина С.М. Влияние раннего токсикоза (рвоты беременных) на систему агрегатного состояния крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.М.Скоркина. - М., 2005. - 24 с.
32. Сидельникова В.М. Привычные потери беременности.- М. «Триада-Х», 2005.-304с.
33. Сидирова И.А., Козинец Г.И., Азизова Д.А. Сравнительная характеристика некоторых показателей крови в динамике неосложненной беременности и при токсикозе // Акуш.-гин. – 2001. - №2. – С. 11-14.
34. Солодилова А.А., Базина М.И. Современные аспекты питания беременных // Сб. статей под. Ред. М.В. Одинцовой. Красноярск. 2004.– 84с.

35. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Физиология и патология плода. – М. – 2004. – 357с.
36. Стрижаков А.Н. Клинические лекции по акушерству и гинекологии /Н.Стрижаков, А.И.Давыдов, Л.Д.Белоцерковцева.М.Медицина, 2000.380с.
37. Сулейманова, Н.С. Роль антигенов гистосовместимости при физиологической и патологической беременности / Н.С.Сулейманова, Н.В.Зарецкая, С.А.Тимофеев//Акушерство и гинекология.-2001.№5 С.3-4.
- 38.Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности // М., Издательство РАМН. – 2003.- 23с.
- 39.Чайка В.К., Демина Т.Н., Чермных С.В. и др. Экстракорпоральные методы гемокоррекции а акушерстве и гинекологии.// Метод. реком. Донецкий регион. Центр охраны материнства и детства. – 2004. – 28с.
40. Харкевич О.Н. Диагностика, профилактика и; лечение гестозов / О.Н.Харкевич, И.И.Канус, А.Н.Буянова - Минск, 2001. - 62 с.
41. Шифман Е.М. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве / Е.М.Шифман, А.Д.Тинакадзе, В.Л.Варганов. — Петрозаводск, 2001. - 48 е..
42. Шиффман Фред Дж. Патофизиология крови / Фред Дж. Шиффман. -М.: «Изд-во Бином», 2000. - 244 с.
43. Шмагель, К.В. Иммунитет беременной женщины / К.В.Шмагель, В.А.Черешнев. - М.: Мед. книга, 2003.-245 с.
44. Adams R.H. Hyperemesis gravidarum. Evidence of hepatic dysfunction / R. H. Adams, J.I.Gordon, B.Combes // Obstet. Gynecol. 1968. Vol. №31. P.659-664.
45. Aikins Murphy P. Alternative therapies for nausea and vomiting of pregnancy / P.Aikins Murphy // Obstet. Gynecol. - 2008. - Vol. 91. - №1. - P.149- 155.
46. Amri S.M. Twenty-four hour pH monitoring during pregnancy and at postpartum: a preliminary study / Al S.M.Amri // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2009. - Vol.1 - №102. - P. 127 - 130.

47. Alexander A. Sekretion von HCG durch iononukleare Zellen - eine spezifische und essentielle Reaktion während der Schwangerschaft / H.Alexander, T.Giese, G.Metzner // Zentralbl. Gynecol. - 2002. - Vol. 114. - №12. - P.592.
48. Alvarez-Sanchez A. Does progesterone fluctuation across the menstrual cycle predispose to gastroesophageal reflux? / A.Alvarez-Sanchez, E.Rey, S.R Achem // Am. J. Gastroenterol. - 2007. - Vol. 2- № 94. - P. 1468 - 1471.
49. Al-Yatama M. Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum / M.Al-Yatama, M.Diejomaoh, M.Nandakumaran // Arch. Gynecol. Obstet. - 2009. - № 266. - P.218 - 222.
50. Arslan E.O. Thyroid function in hyperemesis gravidarum and correlation with serum leptin levels / E.O.Arslan, L.Cengiz, M.Arslan // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2003. - № 83. - P. 187 - 188.
51. Asker C, Norstedt Wikner B, Kallen B “Ondansetron looks safe in pregnancy, so far”. N Engl J Med 2013;368:814-23
52. Asakura H. Severity of hyperemesis gravidarum correlates with serum levels of reverse T3 / H.Asakura, S.Watanabe // Arch. Gynecol. Obstet. - 2009. - №264. -P.57-62.
53. Askling J. Sickness in pregnancy and sex of child / J.Askling, G.Erlandsson, M.Kaijser // Lancet. - 2009. - № 354. - P.2053.
54. Bado A. The stomach is a source of leptin / A.Bado, S.Levasseur, S.Attoub // Nature. - 2008. - №394. - P.790 - 793.
55. Bagis T. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection / T.Bagis, Y.Gumurdulu, F. Kayaselcuk // J.Gynaecol Obstet. - 2002.- №79.-P. 105- 109.
56. Bainbridge E.T. Gastro-oesophageal reflux in pregnancy. Altered function of the barrier to reflux in asymptomatic women during early pregnancy / E.T.Bainbridge, S.D.Nicholas, J.R.Newton // Scand. J. Gastroenterol. - 2004. - №19. - P.85 - 89.
57. Baron T.H. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy / T.H.Baron, J.E.Richter // Gastroenterol. Clin. North. Am. - 2009. - №21. - P.777 - 791.

58. Bashiri A. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic features, complications and outcome / A.Bashiri, L.Neumann, E.Maymon// Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2005. - №63. - P.135 - 138.
59. Basso O. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or preeclampsia / O.Basso, J.Olsen // Epidemiology. - 2010. - №12. - P.747 - 749.
60. Ben-Jonathan N. Extrapituitary prolactin: distribution functions, and clinical aspects / N.Ben-Jonathan, J.L.Mershon, D.L.Allen// Endocr. Rev. - 2006. - №17. - P.639 - 669.
61. Bennett T.A. Pregnancy-associated hospitalizations in the United States in 1991 and 1992: a comprehensive view of maternal morbidity / T.A.Bennett, M.Kotelchuck, C.E.Cox // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2008. - №178. - P.346 -354.
62. Berger P. Variants of human chorionic gonadotropin from pregnant women and tumor patients recognized by monoclonal antibodies / P.Berger, S.Schwarz, G.Spottl // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2003. - №77. - P.347 - 351.
63. Berker B. Serologic assay of Helicobacter pylori infection. Is it useful in hyperemesis gravidarum? / B.Berker, F.Soylez, S.D.Cengiz // J. Reprod. Med. - 2003. - №48. - P.809 - 812.
64. Boden G. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects / G.Boden, X.Chen, M.Moxoli // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - №81. — P.3419 — 3423.
65. Borgeat A. Hyperemesis gravidarum: is serotonin implicated? / A.Borgeat, M.Fathi, A.Valiton // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2007. - Vol. 176. - P. 476.
66. Borum M.L. Hepatobiliary diseases in women / M.L.Borum // Med. Clin. North. - 2008. - Vol. 82. - №1. - P.62.
67. Branch D.W. Physiologic adaptations of pregnancy / D.W.Branch // Am. J. Reprod. Immunol. - 2002. - Vol. 28. - № 3 - 4. - P.120 - 122.
68. Braun-Moscovici Y. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? / Y.Braun-Moscovici, D.E.Furst // Curr. Opin. Rheumatol. - 2003. - Vol. 15, № 3. - P. 197-204.

69. Brock-Utne J.G. Gastric and lower oesophageal sphincter (LOS) pressures in early pregnancy / J.G.Brock-Utne, T.G.Dow, G.E.Dimopoulos // Br. J. Anaesth. - 2001. - №53. - P.381 -384.
70. Brosens J.J. Progesteron receptor regulates decidual prolactin expression in differentiating human endometrial stromal cells / J.J.Brosens, N.Hayashi, J.White // Endocrinology. - 2009. - №140. - P.4809 - 4820.
71. Bruce L.A. Smooth muscle mechanical responses in vitro to betanechol after progesterone in male rats / L.A.Bruce, F.M.Behsudi, I.E.Danhof // Am. J.Physiol. - 2007. - №235. - P.422 - 428.
72. Canatan H. Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects / H.Canatan, I.Bakan, M.Akbulut // Endocr. Res. - 2004. - №30. - P.95 - 105.
73. Cevrioglu A.S. Efficient and non-invasive method for investigating Helicobacter pylori in gravida with hyperemesis gravidarum: Helicobacter pylori stool antigen test / A.S.Cevrioglu, M.Altindis, M.Yilmazer // J. Obstet. Gynaecol. Res. - 2004. - №30. - P.136 - 141.
74. Child T.J. Management of hyperemesis in pregnant women / T.J.Child // Lancet. - 2009. - Vol. 353. - №9149. - P.325.
75. Chin R.K. Thyroxine concentration and outcome of hyperemetic pregnancies / R.K.Chin, T.T. Lao // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 2008. - №95. - P.507 - 509.
76. Cole L.A. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites / L.A.Cole // Clin. Chem. - 2007. - №43. - P.2233 -2243.
77. Conchillo J.M. Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment / J.M. Conchillo, J.M.Pijnenborg, P.Peeters //Neth. J. Med. - 2002. - №60. - P.374 - 378.
78. Considine R.V. Leptin: genes, concepts and clinical perspective / R.Y.Considine, J.F.Caro // Horm. Res. - 2006. - №46. - P.249 - 256.
79. Colvin Lyn, Andrew W. Gill, Linda Slack-Smith, Fiona J. Stanley, and Carol Bower «Off-Label Use of Ondansetron in Pregnancy in Western Australia» BioMed Research International. vol.213, pp. 8, 2013.

80. Danforth D.D. Obstetrics and Gynecology, 4<sup>th</sup>Ed / D.D. Danforth. - Philadelphia, 2002, 546 p.
81. Datz F.L. Gender-related differences in gastric emptying / F.L.Datz, P.E.Christian, J.Moore // J. Nucl .Med. - 2003. - №28. - P.1204 - 1207.
82. Depue R.H. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study / R.H.Depue, L.Bernstein, R.K.Ross // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2007. - №156.-P.137-1141.
83. DeVore G.R. The amylase creatinine clearance ratio in normal pregnancy and pregnancies complicated by pancreatitis, hyperemesis gravidarum, and toxemia / G.R.DeVore, M.Bracken, R.L.Berkowitz // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2004. - №136. - P.747 - 754.
84. Diav-Citrin O.L. Pregnancy outcome following maternal exposure to corticosteroids - a prospective controlled cohort study and a meta-analysis of epidemiological studies / O.L.Diav-Citrin, A.Park, A.Pastuszak // Teratology. - 2008. - Vol. 57 - P. 188.
85. Dodds W.J. Pregnancy and the lower esophageal sphincter / W.J.Dodds, J.Dent, W.J.Hogan // Gastroenterol. - 2002. - №74. - P.1334 - 1336.
86. Dokmeci F. Trace element status in plasma and erythrocytes in hyperemesis gravidarum / F.Dokmeci, Y.Engin-Ustun, Y.Ustun // J. Reprod. Med. - 2004. - №49. - P.200 - 204.
87. Duchatelle P. Potassium and chloride conductances in rat Leydig cells: effects of gonadotrophins and cyclic adenosine monophosphate / P.Duchatelle, M.Joffre // J: Physiol. - 2010. - №428. - P. 15 - 37.
88. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP and Koren G. "The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study".An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, vol. 61, no.12,pp. 899-906,2005.
- 
89. 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.

90. 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.
91. Everson G.T. Liver problems in pregnancy: distinguishing normal from abnormal hepatic changes / G.T.Everson // *Medscape Womens Health.* - 2008. - Vol.3.- №2. -P.3.
92. Fantz C.R. Thyroid function during pregnancy / Fantz C.R., Dagogo J.S., Ladenson J.H. // *Clin. Chem.* - 2005. - Vol.45. - P.2250.
93. Fitz Gerald C.M. Nausea and vomiting in pregnancy / C.M.FitzGerald // *Br. J. Med. Psychol.* - 2004. - №57. - P.159 - 165.
94. Frankel E.N. Chemistry of free radical and singlet oxidation of lipids / E.N.Frankel // *Prog. Lipid. Res.* - 2005. - Vol.23. - P. 197.
95. Frigo P. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity / P.Frigo, C.Lang, K.Reisenberger // *Obstet. Gynecol.* - 2008. - №91. - P.615 — 617.
96. Ferreira E., M. Gillet, J. Lelievre and J. F. Bussieres, “Ondansetron use during pregnancy: a case series”. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology.* vol, 19. pp, e1-e10, 2012.
97. 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.
98. Gerhard I. Endocrinology of normal and disordered early pregnancy / I. Gerhard // *Gynäkologe.* - 2008. - Vol. 21. - №3. - P.201 - 202.
99. Ghosh S. Complication of therapeutic plasma exchange / S.Ghosh, Z.Paton // *Clin. Lab. Haematol.* - 2006. - №7. - P.219 - 224.
100. Goodwin T.M. Increased concentration of the free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum / T.M.Goodwin/ J.M.Hershman, L.Cole // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004. №73. P.770 - 772.
101. Guikontes E., A.Spantideas and J. Diakakis, “Ondansetron and hyperemesis gravidarum” ,*Lancet*, vol. 340, no.8829, article 1223, 2002.

102. Grun J.P. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies / J.P.Grun, S.Meuris, P.De Nayer // Clin. Endocrinol. (OxQ. - 2006. - №46. - P.719 - 725.
103. Harada, A. Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women / A.Harada, J.M.Hershman, A.W. Reed // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - №48. - P.793 - 797.
104. Hasegawa K. Endocrine and reproductive disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa / K.Hasegawa // Nippon Rinsho.2007. №59. P.549 - 553.
104. Hayakawa S. Frequent presence of Helicobacter pylori genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum / S.Hayakawa, N.Nakajima, M:Karasaki-Suzuki // Am. J. Perinatol. - 2006. - № 17. - P.243 - 247.
105. Hershman J.M. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors; / J.M:Hershman // Thyroid. - 2005. - Vol.9. - P.654.
106. Hoo J.J. Acupressure for hyperemesis gravidarum / J.J.Hoo // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2007. - Vol.176. - №6. - P.395-1397.
108. Hutson W.R. Influence of gender and menopause on gastric emptying • and motility / W.R.Hutson, R.L.Rochrkasse, A.Wald // Gastroenterology. - 2009. - № 96. - P.11-17.
109. Jacoby E.B. Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. E.B.Jacoby, K.B.Porter // Am. J..Perinatol. 2009. №16. - P.85-88.
110. Jarnfelt-Samsioe A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review / A.Jarnfelt-Samsioe // Obstet.Gynecol. Surv. - 2007. - №42. - P.422-427.
111. Jarnfelt-Samsioe A. Steroid hormones in emetic and non-emetic pregnancy / A.Jarnfelt-Samsioe, K.Bremme, P.Eneroth // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2006. - №21. - P.87-99.
112. Jordan V. Acidic isoforms of chorionic gonadotrophin in European' and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic / V.Jordan, S.K.Grebe, R.R.Cooke // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2009. - №50. - P.619-627.

113. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study / B .Kallen // Eur. J. Obstet .Gynecol. Reprod. Biol. 2007. №26. P.291-302.
114. Kanayama N. Vasospasms of cerebral arteries in hyperemesis gravidarum / N.Kanayama, S.Khatun, H.M.Belayet // Gynecol.:. Obstet. Invest.- 2008; -№46.- P:139-141. .
115. Karaca G. Is lower socio-economic status a risk factor for Helicobacter pylori infection in pregnant women with hyperemesis gravidarum? / C.Karaca, N.Guler, A.Yazar // Turk. J. Gastroenterol; - 2004. - №15. - P.86-89.
116. Kimura M. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity / M.Kimura, N.Amino, H.Tamaki // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2003. - №38. - P.345-350.
117. Klebanoff M.A. Epidemiology of vomiting in early pregnancy / M.A.Klebanoff, P.A.Koslowe, R.Kaslow // Obstet. Gynecol. - 2005. - №66. - P.612—616.
118. 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.
119. Koren G., “Is ondansetron safe for use during pregnancy?” Canadian Family Physician, vol. 58, pp. 1092–1093, 2012
120. Kolaczynski J.W. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. A link with ketogenesis but not ketones themselves / J.W.Kolaczynski, R.V;Considine, JiOhannesian// Diabetes. - 2006. - № 45. - P. 1511-1515.
121. La Marca A. Hyperemesis gravidarum is not associated with hypofunction of the pituitary-adrenal axis / A.La Marca, G.Morgante, V.De Leo //Am. J. Obstet. Gynecol. - 2008. - №179. - P.1381-1382.
122. Lanciers S. Increased susceptibility to Helicobacter pylori infection in pregnancy / S.Lanciers, B.Despinasse, D.I.Mehta // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. - 2009. - №7. - P.195-198.

123. Lao T.T. Plasma zinc concentration and thyroid function in hyperemetic pregnancies / T.T.Lao, C R.K.Hin, Y.T.Mak // *Actat Obstet. Gynecol. Scand.* - 2008. - №67. - P.599-604.-
124. Lee J. The correlation of leptin and hCG (Human Chorionic Gonadotrophin) levels in the serum between women with hyperemesis gravidarum and normal control / J.Lee, K.Lee, M.Kim // *Fertil. Steril.* 2003. №80 (Suppl. 3). - P.251-252.
125. Leylek O.A. Immunologic and biochemical, factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia / O.A.Leylek, M.Toyaksi, T.Erselcan // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2009. - №47. - P.229-234.
126. Lub-Moss M.M. Clinical experience with patients suffering from hyperemesis gravidarum (severe nausea and vomiting during pregnancy): thoughts about subtyping of patients, treatment and counseling models / M.M.Lub-Moss, E.H.Eurelings-Bontekoe // *Patient Educ. Couns.* - 2007. - №31. - P.65-75.
127. Maes B.D. Gastric emptying in hyperemesis gravidarum and non- dyspeptic pregnancy / B.D.Maes, B.Spitz, Y.F.Ghoos // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2009. - №13. - P.237-243.
128. Marshall J.K. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation / J.K.Marshall, B.R.Thomson, D.Armstrong // *Can. J. Gastroenterol.* - 2008. - №12. - P.225-227.
129. Masuzaki H. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans / H.Masuzaki, Y.Ogawa, N.Sagawa // *Nat. Med.* - 2007. - №3. - P. 1029-1033.
130. Mazzotta P. Therapeutic abortions due to severe morning sickness: an unacceptable combination, / P.Mazzotta, L.Magee, G.Koren // *The Mothersick. Newsletter Fall*; - 2007. - №1. - P.3.
131. N. Misra, J.M.Roberts // *Am. J. Obstet. Gynecol*; 2009 №180 P.731-736.
132. Morali G.A. Abnormal liver enzymes and ketonuria in hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients / G.A.Morali, D.Z.Braverman // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2010. - №12. - P.303-305.

133. Nageotte M.P. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum / M.P.Nageotte, G.G.Brips, C.V.Towers // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2006. - Vol.174. - P.1801-1805.
134. Orazi G. Jaundice induced by hyperemesis gravidarum / G.Orazi, P.H.Dufour, F.Puech // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 2008. - №61. - P. 181-183.
135. Pasternak B., H. Svanstro and A. Hviid ,“ Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes, ” *The New England Journal of Medicine*, vol. 368, p p. 814–823, 2013.
136. Pitkin R.M. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review / R.M.Pitkin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2005. Vol.151. - №1. - P:99-109.
137. Price A. Asian women are at increased risk of gestational thyrotoxicosis / A.Price,R.Daviers,S.T.Heller//*J.Clin.Endocrinol.Metab.*2009.Vol.81.P 1160-1163.
138. Rayburn W. Antacids versus antacids plus non-prescription ranitidine for heartburn during pregnancy / W.Rayburn, E.Liles, H.Christensen // *Int. J. Gynaecol. Obstet:* - 2009. - №66. - P.35-37.
139. Reichmann J.P, Kirkbride MS. “ Reviewing the evidence for using continuous subcutaneous metoclopramide and ondansetron to treat nausea & vomiting during pregnancy”. *Manag Care.* 2012 May;21(5):44-7.
140. Robinson J.N. Coagulopathy secondary to vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum / J.N.Robinson, R.Banerjee, M.P.Thiet // *Obstet. Gynecol.* - 2008. - №92 (Pt 2). - P.673-675.
141. Safari H.R. The efficacy of methylprednisolon in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double blind, controlled study / H.R.Safari,M.J.Fassett,I.C.Souter//*Am.J.Obstet.Gynecol.*2008.Vol.179.P.921-924.
142. Siu SS, Yip SK, Cheung CW, Lau TK. “Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron”. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105(1):73–4.
- 
143. S.-S. N. Siu, M. T. V. Chan, and T.-K. Lau, “Placental transfer of

ondansetron during early human pregnancy” *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 45, no. 4, pp. 419–423, 2006.

144. Sullivan, C.A. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum / C.A.Sullivan, C.A.Johnson, I.Roach // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2009. - Vol.174. - P. 1565-1568.

145. Taylor R. Successful management of hyperemesis gravidarum using steroid therapy / R.Taylor // *Q. J. Med.* - 2006. - Vol.89. - P. 103-107.

146. Tucker ML, Jackson MR, Scales MD, Spurling NW, Tweats DJ, Capel-Edwards K. “Ondansetron: pre-clinical safety evaluation”. *Eur J Cancer Clin Oncol* 2009; 25(suppl 1):S79–93.

---

147. Tsang, I.S. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum / I.S.Tsang, V.L.Kätz, S.D.Wells // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* -2010. - №55. - P.231-235.

148. Tincello D. G. and M. J. Johnstone, “Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron (Zofran),” *Postgraduate Medical Journal*, vol.72, no.853, pp.688–689, 2006.

149. US Food and Drug Administration, FDA Drug Safety Communication: Abnormal Heart Rhythms may be Associated with Use of Zofran ( Ondansetron), US Food and Drug Administration, Silver Spring, Md, USA, 2011.

150. Zhang J. Severe vomiting during pregnancy: antenatal correlates and fetal outcomes / J.Zhang, W.W.Cai // *Epidemiology.* - 2009