

HYPEREMESIS GRAVIDARUM – ЭТО «ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»?

Джаббарова Ю.К.^{1,2}, Абдиева С.³, Суяркулова М.Э.³

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

² Республиканский перинатальный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

³ Ферганский институт общественного здоровья, г. Фергана, Республика Узбекистан

Резюме. Рвота беременных (РБ) встречается в 40-70% случаев, при этом тяжелой степени, *hyperemesis gravidarum*, выявляется в 0,3-10,8% и в редких случаях может приводить к материнской смертности. В литературе отсутствуют исчерпывающие данные о состоянии иммунной системы у женщин, страдающих РБ.

Цель – изучить системную реакцию провоспалительных цитокинов у женщин, страдающих РБ.

Основную группу составили 47 женщин с РБ, которую разделили на 3 подгруппы по степени тяжести: в 1-ю вошли 16 пациенток с легкой РБ, во 2-ю – 15 со средней степенью тяжести и в 3-ю – 16 женщин с тяжелой РБ. Группу контроля составили 10 беременных с физиологическим течением без признаков токсикоза. Интерлейкины (IL-1 β , IL-6, TNF α) определяли в сыворотке крови беременных методом твердофазного ИФА с использованием тест наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия).

С нарастанием тяжести токсикоза отмечается достоверный прирост IL-1 β при тяжелой РБ – в 1,9 раз превышающий показатель нормы ($p < 0,05$), в 2 раза – показатель при легкой рвоте ($p < 0,05$) и в 1,7 раза – при РБ средней тяжести ($p < 0,05$). Изучение уровня IL-6 выявило прямо пропорциональное повышение показателя с нарастанием тяжести токсикоза по отношению к контрольному показателю: при легкой рвоте – в 1,9 раза ($p < 0,05$), при РБ средней тяжести – в 2,6 раза ($p < 0,001$) и при тяжелой РБ – в 2,9 раза ($p < 0,0001$). Наблюдали достоверное снижение уровня TNF α с нарастанием тяжести токсикоза по отношению контрольного показателя: при легкой рвоте – в 1,5 раза ($p < 0,05$), при РБ средней тяжести – в 1,9 раз ($p < 0,05$) и при тяжелой РБ – в 2,1 раза ($p < 0,05$). Снижение концентрации TNF α может быть обусловлено иммунодефицитом – истощением защитных сил организма.

Чрезмерная секреция провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 (в 2 и 3 раза соответственно), превышающая норму, с резким подавлением продукции TNF α (в 2 раза) можно рассматривать как предикторы «цитокинового шторма», клинически протекающего с полиорганной недостаточностью вплоть до летального исхода, если своевременно не прервать беременность.

Ключевые слова: рвота беременных, степени тяжести, цитокины IL-1 β , IL-6, TNF α

Адрес для переписки:

Джаббарова Юлдуз Касымовна
Ташкентский педиатрический медицинский институт
100140, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Богишамол, 223.
Тел.: +998 94 699-64-02.
E-mail: ulduzjab43@mail.ru

Address for correspondence:

Yulduz K. Djabbarova
Tashkent Pediatric Medical Institute
223 Bogishamol St
Tashkent
100140 Republic of Uzbekistan
Phone: +998 94 699-64-02.
E-mail: ulduzjab43@mail.ru

Образец цитирования:

Ю.К. Джаббарова, С. Абдиева, М.Э. Суяркулова
«Hyperemesis gravidarum – это “цитокиновый шторм”?» // Российский иммунологический журнал,
2024. Т. 27, № 4. С. 865-870.
doi: 10.46235/1028-7221-16636-HGI

© Джаббарова Ю.К. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

Yu. K. Djabbarova, S. Abdieva, M. E. Suyarkulova
“Hyperemesis gravidarum is a cytokine storm?”, *Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 865-870.
doi: 10.46235/1028-7221-16636-HGI

© Djabbarova Yu. K. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16636-HGI

HYPEREMESIS GRAVIDARUM IS A CYTOKINE STORM?

Djabbarova Yu.K.^{a, b}, Abdieva S.^c, Suyarkulova M.E.^c

^a Tashkent Pediatric Medical Institute of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^b Republican Perinatal Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^c Fergana Institute of Public Health, Fergana, Republic of Uzbekistan

Abstract. Aim. To study the systemic response of proinflammatory cytokines in women suffering from VP. The main group consisted of 47 women with VP, which was divided into 3 subgroups according to severity: the 1st – included 16 patients with mild VP, the 2nd – 15 with moderate severity, and the 3rd – 16 women with severe VP. The control group consisted of 10 pregnant women with a physiological course without signs of toxicosis. Interleukins (IL-1 β , IL-6, TNF α) were determined in the blood serum of pregnant women by solid-phase ELISA using Cytokine test kits (St. Petersburg, Russia).

With increasing severity of toxicosis, there is a significant increase in IL-1 β in severe VP – 1.9 times higher than the same value of the norm ($p < 0.05$), 2 times higher than in mild vomiting ($p < 0.05$), and in 1.7 times – with moderate VP ($p < 0.05$). The study of the level of IL-6 revealed a directly proportional increase in the indicator with increasing severity of toxicosis in relation to the control indicator: with mild vomiting – 1.9 times ($p < 0.05$), with moderate vomiting – 2.6 times ($p < 0.001$), and in severe VP – 2.9 times ($p < 0.0001$). A significant decrease in the level of TNF α was observed with increasing severity of toxicosis in relation to the control indicator: with mild vomiting – by 1.5 times ($p < 0.05$), with moderate vomiting – by 1.9 times ($p < 0.05$), and with severe VP – 2.1 times ($p < 0.05$).

Excessive secretion of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 (2 and 3 times, respectively), exceeding the norm, with a sharp suppression of TNF α production (2 times) can be considered as predictors of a “cytokine storm”, clinically occurring with multiple organ failure up to death if the pregnancy is not terminated in a timely manner.

Keywords: vomiting of pregnancy, severity, cytokines IL-1 β , IL-6, TNF α

Введение

Одним из ранних признаков беременности довольно часто являются тошнота и рвота. Ранний токсикоз является грозным осложнением беременности, но при адекватной диагностике и лечении исходы для матери и плода обычно благоприятны [19]. Частота рвоты беременных по данным различных авторов колеблется от 40% до 70% [18]. При этом имеет место прогрессирование метаболических нарушений, в результате чего токсикоз легкой степени быстро переходит в среднюю, а затем в тяжелую форму, нередко требующую прерывания беременности [20, 21]. Ранний токсикоз тяжелой степени, hyperemesis gravidarum, выявляют у 1,5–2% беременных, а по данным M.S. Fejzo и соавт., – у 0,3–10,8% [23]. Гиперемезис гравидарум осложняется дегидратацией, нарушением питания и обмена [4, 12, 14], гипохлоремическим алкалозом электролитными нарушениями, вплоть до поражения печени, полинейропатии, энцефалопатии и др. [9], может приводить к мышечным судорогам, кетонурии [24]. В редких случаях может приводить к материнской смертности [20].

О.А. Кутузова [5] отмечает, что «токсикоз первой половины беременности является ранним проявлением гестационной дезадаптации». Ранний токсикоз (РТ) беременных рассматривается как проявление нарушений нейроэндокринной регуляции всех видов обмена вследствие частичного или полного голодания и обезвоживания [3]. Клинические проявления РТ являются отражением срыва механизмов гестационной адаптации, что соотносится с повышением уровня маркеров неспецифической воспалительной

реакции (увеличение провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, активация сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови) [7]. На возникновение раннего токсикоза беременных влияет множество факторов: наследственность, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, психоневрологические нарушения, а также возникающий гормональный дисбаланс [19].

Э.К. Айламазян отмечает, что «существует множество теорий, в частности выделяют гормональную, неврогенную, иммунологическую, кортико-висцеральную, рефлекторную, но, несомненно, в патогенезе развития токсикоза может находиться несколько причин одновременно» [1].

По мнению многих авторов, ранний токсикоз – это гетерогенное клиническое отражение дезадаптации организма женщины к беременности ранних сроков. Важная роль отводится синдрому системного воспалительного ответа, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, функциональной недостаточности эндометрия, метаболических нарушений, вегетативного дисбаланса [8, 17]. Механизмы дезадаптации организма беременной к развитию гестации отражаются как на плодном яйце, в том числе и на ранней плаценте, так и реализуются через полисистемную и полиорганную дисфункцию и недостаточность (системный воспалительный ответ, активация сосудистотромбоцитарного звена гемостаза, иммунопатологические реакции, аллергия, метаболические и нейровегетативные нарушения) [11, 18].

Диагноз в большинстве случаев ставится на основании клинических проявлений, таких как

тошнота, многократная рвота, период голодания (сопровождающийся кетонурией) и потеря массы тела $\geq 5\%$ [22, 27].

Различные аспекты иммунных взаимоотношений, возникающих между организмом беременной женщины и плодом, несущим отцовские антигены и, таким образом, представляющие собой полуаллогенный трансплантат, являются проблемой иммунологии репродукции.

Рвота беременных, как правило, начинает проявляться с 4-5 недель беременности, поэтому вполне логично рассматривать это осложнение беременности, как отмечают многие авторы, «в качестве «критического» этапа первого триместра гестации, когда имплантация и плацентация, представляют собой цитокинзависимые процессы» [13, 16]. Наличие раннего токсикоза отражает некоторую несостоятельность элементов системы предотвращения атаки иммунной системы беременной на тканевые и органоспецифические антигены, имеющие плацентарный генез [26].

В доступной нам литературе отсутствуют исчерпывающие данные о состоянии иммунной системы у женщин, страдающих рвотой беременных.

Цель – изучить системную реакцию провоспалительных цитокинов у женщин, страдающих рвотой беременных.

Материалы и методы

Нами обследованы 57 беременных женщин, поступивших в Ферганский областной перинатальный центр в 2023 г. Основную группу составили 47 женщин с рвотой беременных, которую разделили на 3 подгруппы по степени тяжести: в 1-ю подгруппу вошли 16 пациенток с РБ легкой степени, во 2-ю подгруппу – 15 со средней степенью тяжести и в 3-ю подгруппу – 16 женщин с РБ тяжелой степени. Группу контроля составили 10 беременных с физиологическим течением беременности без признаков токсикоза.

Критерии включения: прогрессирующая беременность, наступившая естественным путем; срок беременности – 1-й триместр, информированное согласие. Критерии исключения: наследственные заболевания, тяжелая соматическая патология, хронические заболевания в стадии декомпенсации, эпилепсия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода. По социальному статусу, возрастному составу, паритету и сроку гестации беременные основной и контрольной групп были идентичны ($p > 0,05$). Степень тяжести рвоты беременных оценивали в соответствии с рекомендациями Г.М. Савельевой [15].

Проведены клинические, клинико-лабораторные, иммунологические и статистические методы исследования. Интерлейкины (IL-1 β , IL-6, TNF α) определяли в сыворотке крови беременных женщин методом твердофазного ИФА с использованием тест наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз (директор – академик АН РУз Т.У. Арипова) в лаборатории

Иммунологии репродукции (зав. – д.б.н. Д.А. Мусаходжаева). Полученные результаты были подвергнуты обработке методом вариационной статистики с определением $M \pm m$, критерия Стьюдента t и степени достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил $26,3 \pm 3,8$ года, контрольной группы – $24,8 \pm 2,9$ года ($p > 0,05$). 1-я беременность была у 37,4%, преобладали повторно беременные – 62,6%. Из акушерского анамнеза установлено, что роды перенесли 40,7% (50) женщин, аборт – 23,6% (28), из них по поводу неразвивающейся беременности – 55,2% (16). Указание на прерывание беременности по медицинским показаниям – неукротимая рвота было в 1 случае (0,8%). Клинически РБ сопровождалась артериальной гипотонией (84,6%) и угрозой прерывания (27,6%). Среди соматической патологии наиболее часто диагностирован эндемический зоб (60%), ЖДА (67,5%), ИМТ (17,0%).

Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с рвотой беременных с учетом степени тяжести представлен в таблице 1.

Анализ полученных данных показал, что при рвоте легкой и средней степени тяжести уровень IL-1 β в сыворотке крови у беременных практически не отличался от показателя контрольной группы ($p > 0,05$), но с нарастанием тяжести токсикоза отмечается достоверный прирост IL-1 β при РБ тяжелой степени до $270,9 \pm 9,5$ пг/мл, что в 1,9 раз превышает аналогичный показатель нормы ($p < 0,05$) в 2 раза – показатель при легкой рвоте ($p < 0,05$) и в 1,7 раза – при РБ средней тяжести ($p < 0,05$). Известно, что IL-1 является центральным медиатором локальных и системных воспалительных реакций. Взаимодействие иммунной и эндокринной систем обуславливают изменения уровня IL-1. Гиперсекреция IL-1 может активизировать такие провоспалительные цитокины, как TNF α , IFN γ , IL-2, IL-12, что может привести к прерыванию беременности.

IL-1 участвует в регуляции температуры тела, а его повышенная продукция приводит к развитию лихорадки, а также к гипотензии, анорексии [10]. Чрезмерно высокий уровень IL-1 указывает на возможность возникновения нежелательных иммунопатологических процессов. В нашем исследовании утяжеление токсикоза по мере возрастания уровня IL-1 β может указывать на их патогенетическую связь и угрозу состояния матери и плода.

Изучение уровня IL-6 (табл. 1) выявило прямо пропорциональное повышение показателя с нарастанием тяжести токсикоза по отношению контрольного показателя. Так, при легкой рвоте уровень IL-6 возрос в 1,9 раза ($p < 0,05$), при РБ средней тяжести – в 2,6 раза ($p < 0,001$) и при РБ тяжелой степени – в 2,9 раза ($p < 0,0001$). Уровень IL-6 при РБ тяжелой степени составил $110,6 \pm 9,7$ пг/мл и был достоверно выше его уровня при РБ легкой степени в 2,5 раза ($p < 0,05$) и практически не отличался от уровня при РБ

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН С РВОТОЙ БЕРЕМЕННЫХ (РБ) С УЧЕТОМ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ (M±m)

TABLE 1. THE CONTENT OF CYTOKINES IN THE BLOOD SERUM OF WOMEN WITH VOMITING OF PREGNANCY (VP), TAKING INTO ACCOUNT THE SEVERITY (M±m)

Показатель, пг/мл Index, pg/mL	Контроль Control n = 10	РБ легкая VP easy n = 16	РБ средней тяжести Moderate VP n = 15	РБ тяжелая VP heavy n = 16
IL-1β	146,8±20,1	134,6±2,7	163,5±2,8 [^]	270,9±9,5* ^{^ a}
IL-6	38,8±13,5	74,2±11,3*	100,6±13,2*	110,6±9,7* [^]
TNFα	128,8±10,2	87,7±13,5*	69,6±12,7*	60,6±10,5*

Примечание. * – $p < 0,05$, разница показателей достоверна по отношению аналогичного показателя контрольной группы. [^] – $p < 0,05$, разница показателей достоверна по отношению аналогичного показателя рвоты легкой степени. ^a – $p < 0,05$, разница показателей достоверна по отношению аналогичного показателя рвоты средней степени.

Note. *, $p < 0.05$, the difference in indicators is significant in relation to similar indicator of the control group. [^], $p < 0.05$, the difference in indicators is significant in relation to similar indicator of mild vomiting. ^a, $p < 0.05$, the difference in indicators is significant in relation to similar indicator of moderate vomiting.

средней степени тяжести. По данным литературы, «выраженная провоспалительная направленность может быть связана с определенным вкладом в продукцию IL-1β и IL-6 неиммунных клеток, в том числе эндотелиоцитов, которые в условиях активации и усиления взаимодействия с лейкоцитами являются непосредственными участниками реализации иммунного ответа и синтезируют ряд провоспалительных соединений, выступая, таким образом, не только клетками-мишенями, но и эффекторами, поддерживающими воспалительную направленность иммунных реакций» [2].

Что касается TNFα, то вместо ожидаемого прироста мы наблюдали достоверное снижение его уровня с нарастанием тяжести токсикоза по отношению контрольного показателя: при легкой рвоте уровень его был ниже в 1,5 раза (87,7±13,57 пг/мл, $p < 0,05$), при РБ средней тяжести – в 1,9 раз (69,6±12,7 пг/мл, $p < 0,05$) и при РБ тяжелой степени – в 2,1 раза (60,6±10,5 пг/мл, $p < 0,05$). Как считают Г.Т., Сухих и Л.В. Ванько [16], стабильная концентрация TNFα на протяжении всей беременности может благотворно влиять на ее развитие.

Исследованиями И.А. Газиевой [2] установлено, что в ранние сроки беременности, осложнившейся впоследствии субкомпенсированной ПН, происходит увеличение содержания IL-1β, сопровождающееся тенденцией к повышению концентрации IL-6 в циркуляции и некоторое снижение базального уровня TNFα (т. е. выраженная провоспалительная направленность в первом случае и угнетение функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального звена – во втором). В то же время известно, что IL-6 участвует во многих физиологических и патологических процессах, в частности при аутоиммунных нарушениях. IL-6, относящийся к провоспалительным цитокинам, способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов и тем самым оказывает противовоспалительное действие. Так, IL-6 стимулирует окончание созревания В-клеток в иммуноглобулин продуцирующие клетки, подавляет избыточную продукцию TNFα, индуцирует клеточный рост тимоцитов,

в больших количествах продуцируется на ранних этапах эмбриогенеза. Известно, что TNFα ингибирует рост трофобласта, препятствует развитию плаценты и инвазии спиральных артерий, непосредственно токсичен для эндотелия и может повредить децидуальную сосудистую сеть [25]. В низких концентрациях TNFα действует преимущественно в месте выработки, опосредуя локальные иммуновоспалительные процессы. Снижение концентрации TNFα может быть обусловлено иммунодефицитом, в том числе при тяжелых и затяжных инфекциях как отражение истощения защитных сил организма

Мы согласны с мнением И.С. Липатова и соавт., что одной из причин развития раннего токсикоза является повышение уровня маркеров неспецифической воспалительной реакции. Авторы объясняют этот процесс тем, что активируется первичный иммунный ответ на изменение структуры децидуальной оболочки в процессе того, как имплантируется плодное яйцо. По их данным, повышается С-реактивный белок, противовоспалительные цитокины, начинается активация коагуляционного потенциала крови и сосудистого эндотелия. Полученные нами данные об уровне провоспалительных цитокинов при РБ подтверждают их положение о том, что чем выраженнее отклонения маркеров гестационной дезадаптации от нормы, тем ярче клиника токсикоза [5, 6, 17].

Проанализировав полученные результаты, можно отметить, что клинические проявления раннего токсикоза различной степени тяжести являются отражением срыва механизмов гестационной адаптации, что соотносится с повышением уровня маркеров неспецифической воспалительной реакции (увеличение провоспалительных цитокинов). Следует отметить, что чем выраженнее отклонения маркеров гестационной дезадаптации от физиологической «нормы беременности», тем ярче клиническая картина и выше степень тяжести раннего токсикоза [18].

Следует учитывать, что воспалительная и иммунная реакции носят защитный характер и «граница» достаточного для защиты уровня цитокинов в крови индивидуальна. Когда провос-

палительные цитокины «переходят границы» достаточного для защиты уровня, иммунный ответ становится неуправляемым. Под его атакой оказываются собственные ткани организма.

Выводы

Сопоставление клинико-иммунологических данных при рвоте беременных позволяет за-

ключить, что чрезмерная секреция провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6 (в 2 и 3 раза соответственно), превышающая норму, с резким подавлением продукции TNFα (в 2 раза) можно рассматривать как предикторы «цитокинового шторма», клинически протекающего с полиорганной недостаточностью вплоть до летального исхода, если своевременно не прервать беременность.

Список литературы / References

1. Айламазян Э.К. Акушерство. 9-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 704 с. [Aylamazyan E.K. Obstetrics. 9th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 704 p. (In Russ.)]
2. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 6. С. 539-550. [Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Role of cytokine production disorders in genesis of placental insufficiency and early reproductive losses. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2014, Vol. 16, no. 6, pp. 539-550. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-539-550.
3. Грицак Е.Е., Рогожина И.Е. Характер системных метаболических расстройств при токсикозе I половины беременности // Фундаментальные исследования, 2010. № 9. С. 101-114. [Gritsak E.E., Rogozhina I.E. The nature of systemic metabolic disorders in toxicosis of the first half of pregnancy. *Fundamentalnyye issledovaniya = Fundamental Research*, 2010, no. 9, pp. 101-114. (In Russ.)]
4. Давыдова Ю.В., Волошина Т.В., Лиманская А.Ю., Тудай В.Н., Двудит М.П., Баранова В.В. Ранний токсикоз беременности: оценка риска и тактика // Здоровье женщины, 2014. № 6 (92). С. 62-66. [Davydova U, Voloshina T, Limanskaya, A. Tудay V, Dvudit M., Baranova V.] Morning sickness of pregnancy: evaluation of risks and tactics. *Zdorovye zhenshchiny = Women's Health*, 2014, no. 6 (92), pp. 62-66. (In Russ.)]
5. Кутузова О.А. Оптимизация ведения беременных с ранним токсикозом путем выделения предикторов тяжелого течения // Аспирантский вестник Поволжья, 2015. № 5-6. С. 21-27. [Kutuzova O.A. Optimization of management of pregnant women with early toxicosis by identifying predictors of severe course. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region*, 2015, no. 5-6, pp. 21-27. (In Russ.)]
6. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации // Саратовский научно-медицинский журнал, 2011. № 1 (7). С. 52-59. [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Prognosis and diagnostics for placental insufficiency according to markers of endothelial dysfunction, decidualization, apoptosis and cellular proliferation. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2011, no. 1 (7), pp. 52-59. (In Russ.)]
7. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А. Эффективность дифференцированного подхода к лечению раннего токсикоза беременных с учетом клинико-патогенетических вариантов формирования // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2015. Т. 17, № 5-3. С. 813-818. [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Kutuzova O.A. The effectiveness of a differentiated approach to the treatment of early gestational toxicosis with regard to clinical and pathogenetic variants of development. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2015, Vol. 17, no. 5-3, pp. 813-818. (In Russ.)]
8. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Рябова С.А., Фролова Н.А., Табельская Т.В. Оценка церебральной гемодинамики плода при плацентарной недостаточности с учетом его суточного биоритмостаза // Российский вестник акушера-гинеколога, 2015. Т. 15, № 4. С. 42-48. [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Ryabova S.A., Frolova N.A., Tabelskaya T.V. Assessment of cerebral hemodynamics of the fetus in case of placental insufficiency, taking into account its daily biorhythmostasis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 2015, Vol. 15, no. 4, pp. 42-48. (In Russ.)]
9. Можейко Л.Ф., Поух М.А. Применение комплексного препарата прегинор в лечении рвоты беременных // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа, 2020. Т. 10, № 5. С. 638-646. [Mozheyko L., Poukh M. The use of Preginor in the treatment of pregnancy – associated nausea and vomiting. *Reproduktivnoye zdorovye. Vostochnaya Yevropa = Reproductive Health. Eastern Europe*, 2020, Vol. 10, no. 5, pp. 638-646. (In Russ.)]
10. Москалёв А.В., Сбойчаков В.Б., Рудой А.С. Общая иммунология с основами клинической иммунологии: учеб. Пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 352 с. [Moskalev A.V., Sboychakov V.B., Rudoy A.S. General immunology with the basics of clinical immunology: textbook manual]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 352 p.
11. Овчинникова М.А., Санталова Г.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Состояние здоровья детей от герпесинфицированных матерей, получавших противорецидивную терапию // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2015. Т. 17, № 2-2. С. 351-356. [Ovchinnikova M.A., Santalova G.V., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. The state of health of children from herpes-infected mothers who received anti-relapse therapy. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2015, Vol. 17, no. 2-2, pp. 351-356. (In Russ.)]
12. Павлова К.С. Токсикоз первой половины беременности. Физиотерапевтическая коррекция. В: Мечниковские чтения – 2020: материалы 93-й Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 29-30 апреля, 2020 г. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2020. [Pavlova K.S. Toxicosis of the first half of pregnancy. Physiotherapy correction. In: Mechnikov Readings – 2020: Materials of the 93rd All-Russian Scientific

- and Practical Student Conference with international participation. St Petersburg. April 29-30, 2020]. St Petersburg: I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 2020. (In Russ.)]
13. Ранние сроки беременности. Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадова А.А. М.: Status Praesens, 2009. 448 с. [The early pregnancy. Edited by Radzinskiy V.E., Orazmuradov A.A.] Moscow: Status Praesens, 2009. 448 p.
14. Рахманова Т.Х., Исенова С.Ш., Святова Г.С., Эгле М. Современный взгляд на вопрос этиологии чрезмерной рвоты беременных // Вестник Казахского национального медицинского университета, 2020. № 3. С. 7-12. [Rakhmanova T.Kh., Isenova S.Sh., Svyatova G.S., Egle M. Modern view on the etiology of excessive vomiting of pregnant women. *Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*, 2020, no. 3, pp. 7-12. (In Russ.)].
15. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Акушерство: национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1088 с. [Savelyeva G.M., Sukhykh G.T., Serova V.N., Radzinsky V.E. (eds.). *Obstetrics: national guidelines*. 2nd ed.] Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 1088 p.
16. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // Акушерство и гинекология, 2012. № 1. С. 128-136. [Sukhykh G.T., Van'ko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of complications of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2012, no. 1, pp. 128-136. (In Russ.)]
17. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Кутузова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А., Тезиков Т.А., Бренерова О.В. Значение факторов физиологического повреждения, эмбриоплацентарной дисфункции и синдромов гестационной дезадаптации в формировании гетерогенных вариантов течения беременности в I триместре // Тольяттинский медицинский консилиум, 2016. № 1-2. С. 25-33. [Tesikov Yu.V., Lipatov I.S., Kutuzova O.A., Prichodko A.V., Frolova N.A., Tesikova T.A., Brenerova O.V. The value of the factors of physiological damage, embriofetal dysfunction and syndromes of gestational maladjustment in the formation of heterogeneous variants of pregnancy in the first trimester. *Tolyattinskiy meditsinskiy konsilium = Tolyatti Medical Consilium*, 2016, no. 1-2, pp. 25-33. (In Russ.)]
18. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности // Медицинский альманах, 2011. № 6. С. 60-63. [Tesikov Yu.V., Lipatov I.S. Predictive indices of severe forms of chronic placental insufficiency. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*, 2011, no. 6, pp. 60-63. (In Russ.)]
19. Юпатов Е.Ю., Филюшина А.В. Ранний токсикоз: обзор современных данных // Медицинский совет, 2022. Т. 16, № 5. С. 96-103. [Iupatov E. Yu., Filyushina A.V. Early toxicosis: a review of current data. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2022, Vol. 16, no. 5, pp. 96-103. (In Russ.)]
20. Boelig R.C., Barton S.J., Saccone G., Kelly A.J., Edwards S.J., Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2018, Vol. 31, no. 18, pp. 2492-2505.
21. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2018, Vol. 131, no. 1, pp. e15-e30.
22. Dean C., Bannigan K., O'Hara M., Painter R., Marsden J. Recurrence rates of hyperemesis gravidarum in pregnancy: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev. Implement Rep.*, 2017, Vol. 15, no. 11, pp. 2659-2665.
23. Fejzo M.S., Trovik J., Grooten I.J., Sridharan K., Roseboom T.J., Vikanes Å., Painter R.C., Mullin P.M. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2019, Vol. 5, no. 1, 62. doi: 10.1038/s41572-019-0110-3.
24. Garcia Saborio O.E., Hines B.K., Wesselman J. Safe management of nausea and vomiting during pregnancy in the emergency department. *Adv. Emerg. Nurs. J.*, 2019, Vol. 41, no. 4, pp. 336-347.
25. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta*, 2009, Vol. 30, no. 2, pp. 111-123.
26. Tan P.C., Khine P.P, Vallikkannu N., Zawiah S.Z.. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 2010, Vol. 115, pp. 975-981.
27. Tran T.T., Ahn J., Reau N. S. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2016, Vol. 111, no. 2, pp. 76-94.

Авторы:

Джаббарова Ю.К. — д.м.н., академик медико-технической академии Российской Федерации, профессор кафедры фармакологии, физиологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт Министерства здравоохранения; врач — акушер-гинеколог, Республиканский перинатальный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Абдиева С. — соискатель PhD, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Ферганский институт общественного здоровья, г. Фергана, Республика Узбекистан

Суяркулова М.Э. — PhD, соискатель DSc, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Ферганский институт общественного здоровья, г. Фергана, Республика Узбекистан

Authors:

Djabbarova Yu.K., PhD, MD (Medicine), Full Member, Medical and Technical Academy of the Russian Federation, Professor, Department of Pharmacology, Physiology, Tashkent Pediatric Medical Institute; Obstetrician-Gynecologist, Republican Perinatal Center Ministry of Health, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Abdieva S., PhD Candidate, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Fergana Institute of Public Health, Fergana, Republic of Uzbekistan

Suyarkulova M.E., PhD, DSc Applicant, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Fergana Institute of Public Health, Fergana, Republic of Uzbekistan

Поступила 25.03.2024

Отправлена на доработку 28.03.2024

Принята к печати 02.04.2024

Received 25.03.2024

Revision received 28.03.2024

Accepted 02.04.2024