

С.О. Остафійчук*,
П.Р. Волосовський,
П.М. Прудніков,
Н.І. Геник,
О.М. Макарчук

АСОЦІАЦІЯ НАДМІРНОГО БЛЮВАННЯ ВАГІТНИХ З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ МАЛОГО ДЛЯ ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ ПЛОДА

Івано-Франківський національний медичний університет
вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна
Ivano-Frankivsk National Medical University
Halyska str., 2, Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine
*e-mail: svitlana.ostafijchuk@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 3. С. 84-89

Cited: *Medicini perspektivi*. 2022;27(3):84-89

Ключові слова: надмірне блювання вагітних, хоріонічний гонадотропін людини, малий для гестаційного віку плід

Key words: hyperemesis gravidarum, human chorionic gonadotropin, small for gestational age fetus

Реферат. Асоціація надмірного блювання вагітних з ризиком розвитку малого для гестаційного віку плода. Остафійчук С.О., Волосовський П.Р., Прудніков П.М., Геник Н.І., Макарчук О.М. Метою дослідження було вивчити асоціацію надмірного блювання вагітних з ризиком розвитку малого для гестаційного віку (МГВ) плода. Обстежено 327 вагітних жінок. Основна група включала 218 жінок з надмірним блюванням вагітних, які були розподілені на дві групи: 140 пацієнток, які вперше були госпіталізовані з блюванням вагітних у першому триместрі (до 12 тижнів вагітності) та 78 – які вперше були госпіталізовані з блюванням вагітних у другому триместрі (12-21 тиждень вагітності). Контролем слугували 109 вагітних без блювоти. Діагноз МГВ плода встановлювали на основі стандартної ультразвукової фетометрії на апараті ALOKA SSD-1700. Визначення сироваткового рівня хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) проводили в терміні 15-20 тижнів та оцінювали як МоМ. Статистичний аналіз проводили на основі пакета статистичного аналізу Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC®. В основній групі частота розвитку МГВ плода була в 3,4 раза частіше порівняно з вагітними контрольної групи (9,6% проти 2,8%, $p < 0,05$; $OR = 3,77$; $95\%CI: 1,10-12,92$). Установлено, що виникнення надмірного блювання в першому триместрі не впливає на відхилення плодових вагових девіацій ($p > 0,05$). Однак при надмірному блюванні вагітних у другому триместрі ризик розвитку МГВ плода зростає ($OR = 6,42$; $95\%CI: 1,75-23,62$; $p < 0,01$) порівняно з контролем. У вагітних з $HCG \geq 2,5$ МоМ у 3,0 рази частіше діагностовано МГВ плода, ніж при $HCG < 2,5$ МоМ (75,0% проти 25,0%, $p < 0,001$; $OR = 9,00$; $95\%CI: 1,42-57,12$) і у 2,3 рази порівняно з розвитком нормовагового плода (75,0% проти 33,3%, $p < 0,001$; $OR = 6,00$; $95\%CI: 1,47-24,4$). Висновки. Надмірне блювання вагітних у другому триместрі та зростання ХГЛ ($\geq 2,5$ МоМ) у другому триместрі слід вважати маркерами плацентарної дисфункції та підвищеним ризиком розвитку МГВ плода.

Abstract. Association of hyperemesis gravidarum with the risk of development of small for gestational age fetus. Ostafijchuk S.O., Volosovskiy P.R., Prudnikov P.M., Henyk N.I., Makarchuk O.M. The goal of this study was to determine the association of hyperemesis gravidarum with the risk of development small for of fetus gestational age (SGA). Materials and methods. There were studied 327 pregnant women. The main group included 218 women with hyperemesis gravidarum, who were divided into two groups: 140 patients who were first hospitalized with hyperemesis gravidarum in the first trimester (up to 12 weeks of pregnancy) and 78 - who were first hospitalized with hyperemesis gravidarum in the second trimester (12-21 weeks of pregnancy). 109 pregnant women without vomiting were at control group. The diagnosis of SGA fetus was established on the basis of standard ultrasonic fetometry on the ALOKA SSD-1700. Determination of human serum chorionic gonadotropin (HCG) levels was performed at 15-20 weeks and was evaluated as MoM. The results were statistically analyzed using Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) and MEDCALC®. Results. In the main group, the SGA fetus was 3.4-fold more frequent compared with pregnant women in the control group (9.6% vs. 2.8%, $p < 0.05$; $OR = 3.77$; $95\%CI: 1.10-12.92$). It was found that hyperemesis gravidarum in the first trimester does not affect the deviation of fetal weight deviations ($p > 0.05$). However, hyperemesis gravidarum in pregnant women in the second trimester increases the risk of developing SGA fetus ($OR = 6.42$; $95\%CI 1.75-23.62$; $p < 0.01$) compared with control. Pregnant women with $HCG \geq 2.5$ MoM were 3.0-fold more likely to be diagnosed SGA fetus than with $HCG < 2.5$ MoM (75.0% vs. 25.0%, $p < 0.001$; $OR = 9.00$; $95\%CI: 1.42-57.12$) and 2.3-fold compared with the development of the normal fetus (75.0% vs. 33.3%, $p < 0.001$; $OR = 6.00$; $95\%CI: 1.47-24.4$). Conclusion. Hyperemesis gravidarum in the second trimester of pregnancy and elevation of HCG level in the second trimester (≥ 2.5 MoM) can be seen as markers of placental disfunction and high risk for SGA fetus.

Нудота й блювота є ранніми симптомами вагітності. Початок їх виникнення корелює з рівнем хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), який зазвичай підвищується протягом 4 тижнів після останньої менструації з піком у 9 тижнів вагітності. За даними літератури, у 60% жінок ці симптоми припиняються до кінця першого триместру, а в 90-91% – до 20 тижнів. Приблизно 10% жінок страждають на блювання вагітних упродовж усієї вагітності. Надмірне блювання вагітних (*hyperemesis gravidarum*) зустрічається в межах 0,8-3,2%, є потенційно небезпечним станом для життя, характеризується порушенням фізичного та психоемоційного стану пацієнток, а також асоціюється з гестаційними ускладненнями [14].

Основні етіологічні чинники надмірного блювання вагітних залишаються невідомими, проте попередні дослідження показали роль генетичних факторів і факторів зовнішнього середовища, що сприяють реалізації генетичної схильності [7, 3]. Існує однозначна думка, що ХГЛ є важливим регулятором диференціації трофобластів і міграції клітин ворсинчастого цитотрофобласта в стінки спіральних артерій плацентарного ложа для створення прямого контакту між хоріоном плода й материнським кровотоком. Добре налагоджений контакт на ранніх стадіях вагітності має вирішальне значення для виношування вагітності [17]. Вплив патологічних чинників на ранніх термінах спричинює патологію плацентації, морфологічну основу якої становить відсутність фізіологічних гестаційних змін спіральних артерій та їхній спазм. Гіпоксичні цитотрофобласти проліферують з більшою швидкістю, продукуючи вищий рівень ХГЛ, що проявляється пізнім початком блювання вагітних [14].

Існує декілька теорій формування малого для гестаційного віку (МГВ) плода [4, 9]. Одна з них – теорія порушення клітинного росту. У разі впливу патогенних факторів у фазу клітинної гіперплазії на ранніх термінах (стадії органогенезу) відбувається зменшення числа клітин, які надалі не відновлюються. У результаті цього відбувається зниження всіх фетометричних показників плода. Якщо патогенний чинник почав впливати на більш пізніх термінах вагітності, у II та III фазу клітинного росту (фаза клітинної гіпертрофії та фаза ізольованої клітинної гіпертрофії), тоді відбувається зменшення розмірів клітин, а не їхньої кількості. МГВ плода формується за рахунок зменшення маси паренхіматозних органів та підшкірної жирової клітковини.

Відомим є факт, що найбільш вагомою причиною виникнення МГВ плода є плацентарна

дисфункція. Недостатня чи неповна інвазія клітин ворсинчастого цитотрофобласта в стінки спіральних артерій, відсутність належного розширення спіральних артерій, відсутність збільшення об'єму матково-плацентарного кровообігу та гіпоплазія плаценти впливають на кількість поживних речовин, які отримує плід, на характер газообміну, на ендокринну та метаболічну функцію плаценти та сприяють формуванню МГВ плода [8].

Результати метааналізу впливу блювання вагітних на результати вагітності, що включали 3 дослідження «випадок-контроль», 10 когортних досліджень та одне дослідження поперечного перерізу, показують, що раннє надмірне блювання вагітних асоціюється зі збільшенням ризику передчасних пологів на 30% та МГВ плода 40% [15]. У шведському дослідженні із залученням 12 270 жінок із надмірним блюванням вагітних у терміні до 22 тижнів установлена асоціація між блюванням вагітних і патологічними станами, пов'язаними з плацентарною дисфункцією, такими як преєклампсія, відшарування плаценти, МГВ плода, що особливо виражено при надмірному блюванні вагітних у другому триместрі [5].

Норвежське дослідження (MoBa), яке включало 71468 пацієнток, продемонструвало прямий вплив надмірного блювання вагітних у першій половині вагітності на зниження тривалості вагітності, проте не довело достовірної асоціації з ризиком передчасних пологів та МГВ плода [16]. У дослідженні показано, що вага дітей при народженні позитивно асоціювалася з масою тіла жінок на ранніх термінах вагітності, гестаційним збільшенням маси тіла й паритетом, однак не з блюванням вагітних. За результатами японського дослідження (JESCS), до якого було залучено 8635 жінок, не встановлено взаємозв'язку з нудотою, блюванням та надмірним блюванням і вагою немовлят при народженні [12]. Однак у цій роботі аналізу підлягали тільки випадки нудоти й блювоти в першому триместрі.

Оскільки блювання вагітних пов'язане з порушенням процесів плацентації, метою дослідження було вивчити асоціацію надмірного блювання вагітних у цілому та окремо в першому та другому триместрах і ризиком МГВ плода як гестаційного ускладнення, спричиненого плацентарною дисфункцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Це проспективне дослідження включало 327 вагітних, які спостерігалися впродовж вагітності в жіночих консультаціях і в міському клінічному перинатальному центрі м. Івано-Франківська, Україна. В основну (першу) групу

ввійшли 218 жінок з надмірним блюванням вагітних (шифр МКХ-10-O21.0), які були у свою чергу розподілені на дві групи: ІА – 140 пацієнок, які вперше були госпіталізовані з блюванням вагітних у першому триместрі (до 12 тижнів) та 78 – уперше госпіталізовані з блюванням у другому триместрі (12-21 тиждень). Другу групу склали 109 вагітних без явища блювоти. Критеріями включення пацієнок у дослідження були вік 18 років і старше, нормальна прегравідарна маса тіла (індекс маси тіла 18,5-24,9 кг/м²), одноплідна вагітність, термін пологів 37 тижнів і більше, блювання до 22 тижнів вагітності, відсутність тяжких екстрагенітальних захворювань, письмова згода пацієнтки. Критерії виключення з групи: вік до 18 років, багатоплідна вагітність, вагітні, у яких відбулися пологи до 37 тижнів, блювання після 22 тижнів вагітності, наявність тяжких хронічних соматичних захворювань, гіпертензивні розлади під час вагітності, вади розвитку плода й анеплоїдія. Малий для гестаційного віку (МГВ) плід (шифр МКХ-10-P05) належить до таких плодів, які не досягають специфічного біометричного або вагового порогу до відповідного гестаційного віку, ≤ 10 вагової перцентилі [11]. Діагноз МГВ плода встановлювали на основі стандартної ультразвукової фетометрії на апараті АЛОКА SSD-1700 у терміні доношеної вагітності (37-41 тиждень).

Робота є фрагментом комплексної НДР «Клініко-патогенетичні шляхи зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я та перинатальних ускладнень жінок Прикарпаття» (інв. № 02010758 № держреєстрації 0114U004747). Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленою Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Усі вагітні оформили «Інформовану згоду на участь у дослідженні». Дизайн проведеної роботи схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 93/16 від 01.12.2016 року).

Середній вік пацієнок становив $28,6 \pm 4,6$ року (95%СІ 28,0-29,2). Маса тіла до вагітності в середньому становила $55,8 \pm 4,9$ кг (95%СІ 54,2-56,2), середній зріст $165,3 \pm 5,3$ см (95%СІ 164,5-166,2), індекс маси тіла (ІМТ) $20,4 \pm 1,7$ кг/м² (95%СІ 20,2-20,6). Антропометрію проводили при першому відвідуванні лікаря в жіночій консультації в $9,7 \pm 1,3$ тижня (95%СІ 9,5-10,0). Маса тіла пацієнок визначалася на електронних вагах,

замір зросту здійснювався за допомогою ростоміру з точністю до 1 см. ІМТ розраховували за формулою Кетле (1865): відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (м²). Інформацію про масу тіла жінок до вагітності, загальний та гінекологічний анамнез, факт паління отримували при опитуванні пацієнок та з медичної документації. Визначення сироваткового рівня ХГЛ проводили в терміни 15-20 тижнів та оцінювали як МоМ. Референтні значення знаходилися в межах 0,5-2,5 МоМ. Підвищений рівень ХГТ вважали при $\geq 2,5$ МоМ [2].

Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично з використанням пакета статистичного аналізу Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC® (інтернет-ресурс з відкритим доступом, <https://www.medcalc.org/calc/>). Для представлення міри центральної тенденції показників використовували інтервал $M \pm SD$, де M – середня арифметична величина, SD – стандартне відхилення середньої арифметичної. Для представлення точності обчисленої середньої арифметичної використали 95% довірчий інтервал (Confidence Interval (CI)). З метою оцінки достовірності різниці даних у групах порівняння застосовували параметричний t-тест Стьюдента. Різницю між величинами, які порівнювались, вважали достовірною при $p < 0,05$. З метою встановлення ризику виникнення ускладнень вагітності використана методика розрахунку показника відношення шансів (Odds Ratio (OR)) та його 95% довірчого інтервалу [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами нашого дослідження не знайдено достовірної різниці в характеристиці жінок з блюванням вагітних та контрольної групи (табл. 1).

Прослідковано, що в жінок основної групи частота розвитку МГВ плода була в 3,4 раза частіше порівняно з вагітними контрольної групи (9,6% проти 2,8%, $p < 0,05$). Отже, надмірне блювання вагітних збільшує ризик МГВ плода в 3,77 раза (OR=3,77; 95%СІ:1,10-12,92; $p < 0,05$) (табл. 2). При більш детальному аналізі виявлено, що виникнення надмірного блювання в першому триместрі статистично достовірно не впливає на відхилення плодових вагових девіацій ($p > 0,05$). Однак при явищах надмірного блювання вагітних у другому триместрі ризик розвитку МГВ плода вірогідно зростає в 6,42 раза (OR=6,42; 95%СІ:1,75-23,62; $p < 0,01$) порівняно з особами контрольної групи.

Таблиця 1

Соціально-демографічна характеристика вагітних

Показники	Основна група (надмірне блювання вагітних), n=218, n (%)	Контрольна група (відсутність блювання вагітних), n=109, n (%)
Вік		
до 20 р.	19 (8,7)	8 (7,3)
21-29 р.	108 (49,5)	59 (54,1)
30-39 р.	70 (32,1)	35 (32,1)
40 р. і більше	21 (9,6)	7 (6,4)
Паритет		
1 вагітність	107 (49,1)	48 (44,0)
2-3 вагітності	91 (41,7)	54 (49,5)
4 і більше	20 (9,2)	7 (6,4)
одружені	180 (82,6)	94 (86,2)
самотні	38 (17,4)	15 (13,8)
Освіта		
вища	101 (46,3)	57 (52,3)
середня	98 (45,0)	45 (41,3)
без освіти	19 (8,7)	7 (6,4)
Паління під час вагітності		
не палять	209 (95,9)	98 (89,9)
палять	9 (4,1)	11 (10,1)

Відомо, що однією з теорій виникнення надмірного блювання вагітних є підвищений рівень ХГЛ [10]. Ураховуючи встановлену нами асоціацію між цією патологією вагітності в другому триместрі та МГВ плода, ми вивчили рівень ХГЛ у пацієнток з надмірним блюванням вагітних у другому триместрі (табл. 3). Серед вагітних з

ХГЛ \geq 2,5 МоМ у 3,0 рази частіше діагностовано МГВ плода, ніж при ХГЛ $<$ 2,5 МоМ (75,0% проти 25,0%, $p<0,001$; OR=9,00; 95%CI: 1,42-57,12) і у 2,3 рази порівняно з розвитком нормовагового плода (75,0% проти 33,3%, $p<0,001$; OR=6,00; 95%CI:1,47-24,4).

Таблиця 2

Ризик розвитку малого для гестаційного віку плода в жінок з надмірним блюванням вагітних

Малий для гестаційного віку плід			
Блювання вагітних	n (%)	OR (% CI)	p
немає, n=109	3 (2,8)	референтне значення	
наявне, n=218	21 (9,6)	3,77 (1,10-12,92)	< 0,05
- у I триместрі, n=140	9 (6,4)	2,43 (0,64-9,19)	> 0,05
- у II триместрі, n=78	12 (15,4)	6,42 (1,75-23,62)	< 0,01

Примітка. p – порівняно з групою жінок без блювання.

У дослідженні встановлено асоціацію між надмірним блюванням вагітних та підвищеним ризиком розвитку МГВ плода. У групі жінок з блюванням вагітних частота розвитку МГВ плода була в 3,4 рази частіше порівняно з вагітними без такої патології. Найвищий ризик показано в пацієнток з госпіталізацією з приводу надмірного

блювання вагітних у другому триместрі (OR=6,42; 95%CI:1,75-23,62; $p<0,01$). Наші висновки узгоджуються з результатами попередніх досліджень та уточнюють сильний вплив блювання вагітних у другому триместрі на вагу плода [5, 15]. Vikanen A. et al. не знайшли взаємозв'язку між цим ускладненням вагітності та вагою новонароджених,

однак у роботі не враховувалися явища блювоти вагітних у другому триместрі [16].

Відома роль високого рівня ХГЛ у виникненні блювання вагітних: пік рівня цього гормону спостерігається в першому триместрі, що відповідає типовому розвитку блювання вагітних [10, 13]. Ми продемонстрували зв'язок між надмірним блюванням вагітних і підвищеним рівнем ХГЛ у другому триместрі ($\geq 2,5$ МоМ) та підвищеним ризиком розвитку МГВ плода (OR=9,00; 95% CI: 1,42-57,12; $p < 0,001$). Наші результати збігаються з попередніми дослідженнями, які демонструють несприятливі наслідки

вагітності при збільшеному рівні ХГЛ на пізніх термінах [17]. Причина ізольованого підвищення рівня ХГЛ не повністю зрозуміла на сьогоднішній день. Відомо, що гіперглікозильований ХГЛ (hCG-N) – основний варіант β -субодиниці ХГЛ, на ранніх термінах вагітності є промоутером росту клітин цитотрофобластів та стимуляції міграції трофобластів. У другому триместрі рівень hCG-N зменшується до менше ніж 1% від загального рівня hCG. Високий рівень ХГЛ у другому триместрі може бути наслідком недостатньої ранньої міграції трофобластів у спіральні артерії.

Таблиця 3

Ризик розвитку малого для гестаційного віку плода при підвищеному рівні хоріонічного гонадотропіну людини (МоМ) у жінок з надмірним блюванням вагітних у другому триместрі

Показники	ХГЛ < 2,5	ХГЛ $\geq 2,5$	p
	n (%)	n (%), OR (% CI)	
Нормоваговий плід, n=66	44 (66,7) референтне значення	22 (33,3)	< 0,001
Малий для гестаційного віку плід, n=12	3 (25,0)	9 (75,0) 9,00 (1,42-57,12)	< 0,001

Примітка. p – порівняно з групою жінок з ХГЛ < 2,5 МоМ

Підвищений рівень ХГЛ у другому триместрі може бути зумовлений зниженою продукцією hCG-N на початку вагітності й недостатньою міграцією трофобластів у спіральні артерії в першому триместрі, розвитком плацентарної гіпоксії, яка стимулює секрецію проангіогенного ХГЛ з більшою швидкістю як компенсаторний механізм [17]. На дуже ранніх термінах вагітності високі показники ХГЛ сприяють нормальному розвитку вагітності, тоді як у другому триместрі плацентарна гіпоксія може спричинити високий рівень ХГЛ, а отже надмірне блювання вагітних з пізнім початком [14]. Оскільки рівні ХГЛ можуть бути як причиною, так і наслідком порушення плацентарної дисфункції, час початку блювання вагітних може бути клінічним маркером ризику патологічних наслідків плацентарної дисфункції, зокрема МГВ плода.

Патологія гестаційної перебудови спіральних артерій плацентарного ложа пояснюється неповною інвазією ворсинчастого цитотрофобласта. Якщо це відбувається під час першої хвили (до 8-10-го тижня вагітності), то виникає відстрочка початку матково – плацентарного кровотоку, внаслідок чого утворюються некротичні ділянки в ендометрії, аж до повного відшарування ворсин та плацентарного ложа із загибеллю ембріона.

Недостатність другої хвили (16-18-й тиждень) інвазії ворсинчастого цитотрофобласта в міометріальні сегменти не забезпечує належного розширення спіральних артерій, що характеризується зниженням матково – плацентарного кровообігу, гіпоплазією плаценти та затримкою росту плода [6, 4].

ВИСНОВКИ

1. У роботі доведена асоціація між надмірним блюванням вагітних у другому триместрі, підвищеним рівнем хоріонічного гонадотропіну людини в другому триместрі та ризиком розвитку малого для гестаційного віку плода (6,42; 1,75-23,62 і 9,00; 1,42-57,12 відповідно).

2. Надмірне блювання вагітних та зростання хоріонічного гонадотропіну людини ($\geq 2,5$ МоМ) у другому триместрі слід вважати маркерами порушення плацентарної дисфункції та підвищеним ризиком розвитку перинатальної патології, спричиненої плацентарною дисфункцією.

Внески авторів:

Остафійчук С.О. – концептуалізація, методологія, перевірка, дослідження, ресурси, написання – початковий проєкт;

Волосовський П.Р. – програмне забезпечення, перевірка, формальний аналіз;



Прудніков П.М. – дослідження, ресурси;
Геник Н.І. – написання – рецензування та редактування, візуалізація;
Макарчук О.М. – адміністрування проекту.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Holovanova IA, Byelikova IV, Liakhova NO. [Basics of medical statistics]. Poltava: Educational manual. 2017;113. Ukrainian.
- Lapovets LY, Lebed HB, Yastremka OO. [Clinical laboratory diagnostics]. 2-d ed. Kyiv: «Medytsyna»; 2021. Ukrainian.
- Ostafiichuk SO. [Assessment of association of the Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene with the risk of obstetric complications]. Zaporizkyi medychnyi zhurnal. 2019;5(116):631-7. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179431>
- Romanenko TH, Melnychuk IP, Hymenko MV. [Fetal growth retardation (clinical lecture)]. Zdorovyia zhinky. 2014;8(94):9-14. Ukrainian.
- Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikstrom A. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. BJOG. 2013;120:541-7. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12132>
- Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S745-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>
- Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrímssdóttir IB, Vacic V, MacGibbon KW, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. Nat Commun. 2018;1(9):1-9. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03258-0>
- Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation, and implications. Endocrine Reviews. 2018 Dec;6(39):851-94. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00083>
- Gobbo DGF, Yin Y, Choufani S, Butcher EA, Wei J, Rajcan-Separovic E, et al. Genomic imbalances in the placenta are associated with poor fetal growth. Mol Med. 2021;3(8):27. doi: 10.1186/s10020-020-00253-4
- Jennings LK, Krywko DM. Hyperemesis gravidarum. [Updated 2020 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917>
- Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Costa F da Silva, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56:298-312. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.22134>
- Morokuma S, Shimokawa M, Kato K, Sanefuji M, Shibata E, Tsuji M, et al. Relationship between hyperemesis gravidarum and small-for-gestational-age in the Japanese population: the Japan Environment and Children's Study (JECS). BMC Pregnancy Childbirth. 2016;1(16):247. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1041-6>
- Sharony R, Zipper O, Amichay K, Wisner A, Kidron D, Biron-Shental T, Maymon R. The magnitude of elevated maternal serum human chorionic gonadotropin and pregnancy complications. J Obstet Gynaecol. 2017;5(37):576-9. doi: <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1268578>
- Thalava K, Manmatharaj, Prabhakar ER, Vaitalingam A. Human chorionic gonadotropin (Hcg) – levels in pre-eclampsia and hyperemesis. Global J Res Analysis. 2017 Feb;2(6):48-51. doi: <https://doi.org/10.36106/gjra>
- Veenendaal MV, Van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2011;118:1302-13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03023.x>
- Vikanes ÅV, Støer NC, Magnus P, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian mother and child cohort – a cohort study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2013;13:169-177. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-169>
- Yeaton-Massey A, Baer RJ, Rand L, Jelliffe-Pawlowski LL, Lyell DJ. Adverse pregnancy outcomes by degree of maternal serum analyte elevation: a retrospective cohort study. Am J Perinatol Rep. 2020;10:e369-pe379. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716741>

Стаття надійшла до редакції
22.06.2021