

## Вплив ключових факторів ризику неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних

Л. В. Багній<sup>ID</sup>\*, А, В, С, D, С. М. Геряк<sup>ID</sup>\*, Е, F, Н. І. Багній<sup>ID</sup>\*, D, E

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – оцінювання розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння залежно від змін ліпідного спектра крові й індексу маси тіла.

**Матеріали та методи.** Обстежили 98 вагітних жінок із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у поєднанні з ожирінням. Контрольна група – 30 практично здорових вагітних. Усіх вагітних поділили на 3 групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ): I – 26 пацієток з ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, II – 48 жінок з ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, III група – 24 вагітні з ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>. Встановили кореляції акушерських ускладнень залежно від змін показників ліпідного обміну та ІМТ.

**Результати.** Під час аналізу акушерських ускладнень загрозу раннього викидня виявляли в I групі в 3,4 раза, в II – в 5,6 раза, в III – в 7,5 раза частіше, ніж у групі контролю ( $p < 0,05$ ); ранній токсикоз виникав у I групі в 1,9 раза, в II – у 2,5 раза, а III – у 3,3 раза частіше, ніж у вагітних групи контролю ( $p < 0,05$ ); загрозу передчасних пологів діагностували в I групі у 3,4 раза, у II – у 5,6 раза, у III – в 7,5 раза частіше порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

Дисфункцію плаценти виявляли в пацієток I групи у 2,3 раза, II – в 4,0 раза, III – в 6,3 раза частіше, ніж у вагітних групи контролю ( $p < 0,05$ ), а помірну преєклампсію спостерігали в жінок із надмірною масою тіла у 2,3 раза, у вагітних з ожирінням I ступеня – у 4,7 раза, у пацієток з ожирінням II–III ступенів – у 5,6 раза частіше порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз виявив: показники ліпідного обміну корелюють із підвищенням індексу маси тіла.

**Висновки.** У вагітних із НАЖХП на стадії НАСГ на тлі ожиріння спостерігали вірогідно частіший розвиток акушерських і перинатальних ускладнень і порушення ліпідного профілю, що корелюють зі збільшенням ІМТ, можуть бути зумовлені наявністю НАСГ і функціональною недостатністю роботи печінки.

### Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, індекс маси тіла, ліпідний обмін, ускладнення вагітності.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 301-309

\*E-mail: bahni@tdmu.edu.ua

## Nonalcoholic steatohepatitis and obesity: influence of key risk factors on the development of obstetric and perinatal complications in pregnant women

L. V. Bahni, S. M. Heriak, N. I. Bahni

**The aim** of our study is to assess the development of obstetric and perinatal complications in obese pregnant women with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) depending on changes in blood lipid spectrum and body mass index (BMI).

**Materials and methods.** We examined 98 pregnant women with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) at the stage of NASH in combination with obesity. The control group consisted of 30 healthy pregnant women. All pregnant women with NAFLD and abdominal obesity were divided into 3 groups depending on BMI: Group I – 26 pregnant women with BMI 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>, Group II – 48 pregnant women with BMI 30.0–34.9 kg/m<sup>2</sup>, Group III – 24 pregnant women with BMI 35.0–39.9 kg/m<sup>2</sup>. Correlations of obstetric complications depending on changes in lipid metabolism and BMI were determined.

**Results.** The analysis of obstetric complications revealed 3.4 times higher risk of early miscarriage in group I, 5.6 times – in group II, 7.5 times – in group III compared the control group ( $P < 0.05$ ); early gestosis occurred 1.9 times more often in group I, 2.5 times – in group II, 3.3 times – in group III as compared to that in pregnant women of the control group ( $P < 0.05$ ); the threat of premature birth was found 3.4 times more frequently in group I, 5.6 times – in group II, 7.5 times – in group III as compared with the control group ( $P < 0.05$ ).

Group I patients developed placental dysfunction with a frequency of 2.3 times, group II – of 4.0 times, and group III – of 6.3 times greater than pregnant women of the control group ( $P < 0.05$ ), and moderate preeclampsia was diagnosed in overweight pregnant women, as well as in women with grade I and grade II–III obesity 2.3 times, 4.7 times and 5.6 times as often, respectively, as in the control group ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed correlations between lipid metabolism indicators and an increase in BMI.

**Conclusions.** Obese pregnant women with NAFLD at the stage of NASH were found to have significantly more frequent obstetric and perinatal complications as well as lipid profile abnormalities correlating with increased BMI, which may be due to the presence of NASH and functional liver failure.

### Key words:

non-alcoholic steatohepatitis, obesity, body mass index, lipid metabolism, pregnancy complications.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 301-309

В останні десятиліття в Україні та інших країнах спостерігають збільшення частоти функціонально-обмінних уражень печінки в жінок репродуктивного віку та у вагітних. У 1980 році Ludwig описав клінічні особливості печінкових змін неалкогольної етіології, визначили їхні діагностичні критерії, що включали наявність ознак жирової дистрофії з лобулярним (дольовим) запаленням, коли в анамнезі не було вживання алкоголю [1,2]. Розрізняють кілька стадій неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП): від простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу, цирозу. Наявність ожиріння – важливий фактор ризику швидкого прогресування захворювання [2–4]. Істотна частина ліпідів, що надходять з їжею у кров, транспортується до печінки, де здійснюється окиснення вільних жирних кислот, синтез тригліцеридів і транспортних форм ліпідів, що, потрапляючи у кров знову, утилізуються тканинами організму [3–5]. Внаслідок недотримання правил харчової поведінки виникають порушення ліпідного обміну, що призводять до патологічних змін функціонального обміну печінки, які негативно позначаються на перебігу вагітності та є ключовим чинником формування акушерських і перинатальних ускладнень [5,9].

За даними ВООЗ, у 2016 році понад 1,9 млрд дорослих людей віком від 18 років мали надлишкову вагу, з них у понад 650 млн діагностували ожиріння [6,7]. Абдомінальне ожиріння та інсулінорезистентність – важливі фактори розвитку НАЖХП, а індекс маси тіла (ІМТ) – незалежний предиктор розвитку стеатозу та стеатогепатиту, часто асоціюється з формуванням акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності [5,7,8]. У дослідженнях [4,5] встановлено: ожиріння та підтверджена НАЖХП у вагітних на 10–14 тижні гестації – основа для розвитку гестаційного діабету в терміні 24 тижні вагітності. У роботі Maya Ram et al. виявили прямий кореляційний зв'язок підвищення ІМТ і збільшення частоти розвитку прееклампсії, післяпологових кровотеч, операцій кесаревого розтину, передчасних пологів у терміні <32 тижні [9].

Нові відомості свідчать, що материнське харчування та ожиріння відіграють ключову роль у розвитку метаболічного синдрому, інсулінорезистентності та НАЖХП у нащадків [5,10,11]. До 32 % жінок репродуктивного віку мають НАЖХП на тлі ожиріння, що, ймовірно, спричиняє розвиток макросомії плода та появу надмірної ваги та ожиріння в дитячому віці. Згідно з теорією фетального програмування Д. Баркера, збільшення індексу маси тіла у вагітних із НАЖХП зумовлює ризик виникнення перинатальних ускладнень, як-от затримка росту плода, низька вага при народженні, дистрес плода та розвиток метаболічних порушень печінки у новонароджених [19]. Когортне дослідження близнюків, здійснене у Південній Кароліні, встановило генетичне походження стеатозу печінки [4]. За результатами дослідження M. Hershman et al., НАЖХП у немовлят матерів з ожирінням і НАЖХП починається ще внутрішньоутробно; про це свідчить збільшення до 68 % внутрішньопечінкових ліпідів у таких новонароджених [2]. За результатами аналізу Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG), порушення функціонального стану печінки та ліпідного обміну у вагітних негативно впливають на внутрішньоматкове середовище, оскільки в матерів з ожирінням

спостерігають підвищений ризик розвитку синдрому затримки росту плода або народження дитини масою понад 4500 г [12–14]. У разі надмірного збільшення внутрішньоутробної маси плода підвищується ризик виникнення дистопії плечиків під час пологів, що є причиною високої травматизації або інтранатальної загибелі плода, а також післяпологових кровотеч і материнського травматизму [15–17].

Своєчасне консультування пацієнок із надмірною масою тіла та моніторинг жінок із НАЖХП під час вагітності можуть сприяти профілактиці розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

## Мета роботи

Оцінювання розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння залежно від змін ліпідного спектра крові й індексу маси тіла.

## Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження обстежили 98 вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з ожирінням. Жінки перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі «Мати і дитина» у терміні вагітності 27–32 тижні. Контрольна група – 30 практично здорових жінок. Вік обстежених – від 21 до 35 років. Усіх вагітних із НАЖХП та абдомінальним ожирінням поділили на 3 групи залежно від індексу маси тіла: I – 26 пацієнок з ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, II – 48 жінок з ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, III – 24 особи з ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>.

Діагноз НАСГ та ожиріння встановили згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO – Global Guideline Obesity, 2013), стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит, МКХ-10», на підставі даних анамнезу, клінічного, інструментального обстеження та біохімічних маркерів за стандартними методиками [20].

Вагітні, залучені в дослідження, не зловживали алкоголем, у них не виявили сироваткові маркери вірусних гепатитів В і С, не діагностували аутоімунні, спадкові захворювання печінки.

Індекс маси тіла визначали за формулою Кетле:  $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м})$

Критерії виключення: цукровий діабет 1 і 2 типів, наявність ознак гострого інфекційного процесу, вірусні гепатити, хронічні порушення шлунково-кишкового тракту. Усі пацієнти після роз'яснювальної співбесіди підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для оцінювання ліпідного обміну визначали загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), β-ліпопротеїди, аполіпротеїн А1 (Аро А1), за допомогою тест-системи «Cobas 6000», Roche Diagnostics (Швейцарія). Індекс атерогенності (ІА) обчислювали за формулою:  $(ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$ .

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму «IBM SPSS Statistics». Кількісні показники наведені як середнє арифметичне значення та стандартна похибка середнього ( $M \pm m$ ). Для порівняння середніх показників у всіх групах використовували критерій Стьюдента й однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками здійснили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Під час визначення сили кореляційного зв'язку застосовували таку градацію:  $|r| \leq 0,20$  – дуже слабка кореляція;  $0,21 < |r| < 0,49$  – слабка кореляція;  $0,50 < |r| < 0,69$  – середня кореляція;  $0,70 < |r| < 0,89$  – сильна кореляція;  $|r| \geq 0,90$  – дуже висока кореляція.

## Результати

У вагітних із НАСГ на тлі надмірної маси тіла й ожиріння порівняно з контрольною групою вірогідно частіше виявляли супутні екстрагенітальні патології: захворювання серцево-судинної системи, органів травлення. Це були основні чинники розвитку прееклампсії, дисфункції плаценти, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти. Так, хронічний панкреатит діагностували в 11,5 % пацієток I групи, 16,6 % осіб II, 25,0 % вагітних III групи проти 3,3 % жінок контрольної групи (ВШ = 6,08; ДІ 95 % [0,77–47,79]). Варикозну хворобу вен нижніх кінцівок виявили у 15,3 % жінок I групи, 22,9 % пацієток II, 29,1 % обстежених III групи проти 6,6 % осіб групи контролю (ВШ = 4,05; ДІ 95 % [0,89–18,36]). Збільшення частоти хронічного холециститу, на нашу думку, – результат прогресування стеатозу та стеатогепатиту в жінок із НАЖХП, оскільки цю супутню патологію діагностували у 15,3 % вагітних із надмірною масою тіла, 18,8 % обстежених із помірним ожирінням, 29,1 % пацієток із вираженим ожирінням проти 6,6 % вагітних контрольної групи (ВШ = 3,59; ДІ 95 % [0,78–16,35]).

Результати підтверджують, що із підвищенням ІМТ збільшується кількість супутніх екстрагенітальних патологій у вагітних із НАСГ, на тлі котрої надалі можуть розвиватись акушерські ускладнення.

Це спонукало здійснити аналіз розвитку частоти акушерської та перинатальної патології у вагітних. Перебіг I триместру вагітності мав певні особливості у вагітних усіх груп. Так, загрозу раннього викидня виявили в 11,5 % жінок із надмірною масою тіла, 18,8 % вагітних із помірним ожирінням та 25,0 % пацієток на тлі вираженого ожиріння проти 3,3 % вагітних групи контролю (ВШ = 6,52; ДІ 95 % [0,83–51,09]). Частота виникнення раннього токсикозу становила 19,2 % у I групі, 25,0 % у II, 33,3 % у жінок III групи проти 10,0 % у контрольній (ВШ = 3,42; ДІ 95 % [0,95–12,21]). Ці результати свідчать про збільшення частоти загрози переривання вагітності, раннього токсикозу відповідно до підвищення ІМТ у вагітних і зіставні з даними інших дослідників [3,9,16].

Частота виникнення ускладнень вагітності у II триместрі також вірогідно вища у вагітних з ожирінням. Так, загрозу пізнього викидня у I групі діагностували в 1,1 раза, в II – у 2,1 раза, в III – у 4,4 раза частіше, ніж у групі контролю (ВШ = 2,73; ДІ 95 % [0,59–12,63]); загроза передчасних пологів у I групі виникла у 3,4 раза, в II – у 5,6 раза, у III – у 7,5 раза частіше порівняно з контрольною

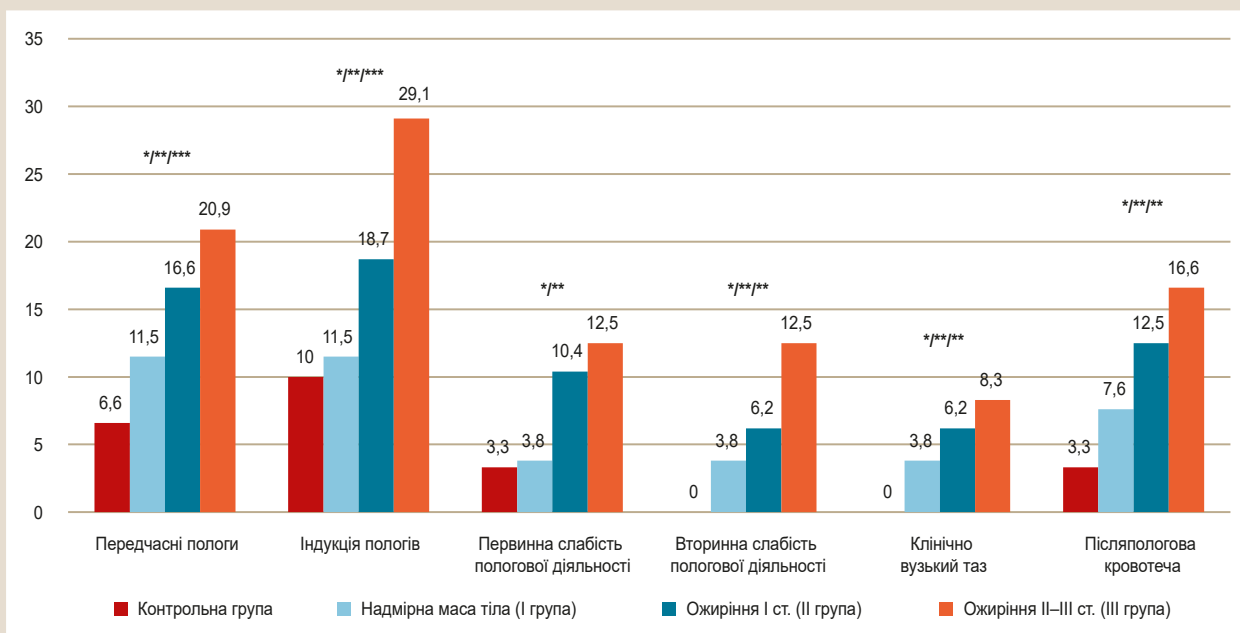
групою (ВШ = 6,52; ДІ 95 % [0,83–51,09]). У дослідженні [18] наведено статистику невиношування, що частішало відповідно до зростання ІМТ у вагітних.

Дисфункцію плаценти виявляли у жінок I групи у 2,3 раза, II – в 4,0 раза, III – в 6,3 раза частіше, ніж у групі контролю (ВШ = 5,3; ДІ 95 % [1,18–23,89]). Затримку росту плода спостерігали у 2,3 раза частіше в обстежених I групи, в 4,3 раза – в жінок II групи, в 6,3 раза – в пацієток III групи проти обстежених контрольної групи (ВШ = 4,83; ДІ 95 % [0,60–38,38]). Гестаційні набряки виникали частіше в жінок усіх груп дослідження (в 1,5, 2,2 і 3,3 раза відповідно), ніж у вагітних контрольної групи (ВШ = 2,7; ДІ 95 % [0,76–9,93]). Ознаки гестаційної гіпертензії виявляли вірогідно частіше в жінок із НАСГ на тлі ожиріння, ніж у пацієток групи контролю: у I групі – у кожної восьмої жінки, у II – у кожної п'ятої, у III – у кожної четвертої обстеженої (ВШ = 7,7; ДІ 95 % [0,99–60,69]). Гестаційний цукровий діабет діагностували вірогідно частіше у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням: в I групі – у 2,3 раза, в II – у 3,7 раза, у III – у 5,0 раза частіше порівняно з контролем (ВШ = 4,0; ДІ 95 % [0,50–32,48]).

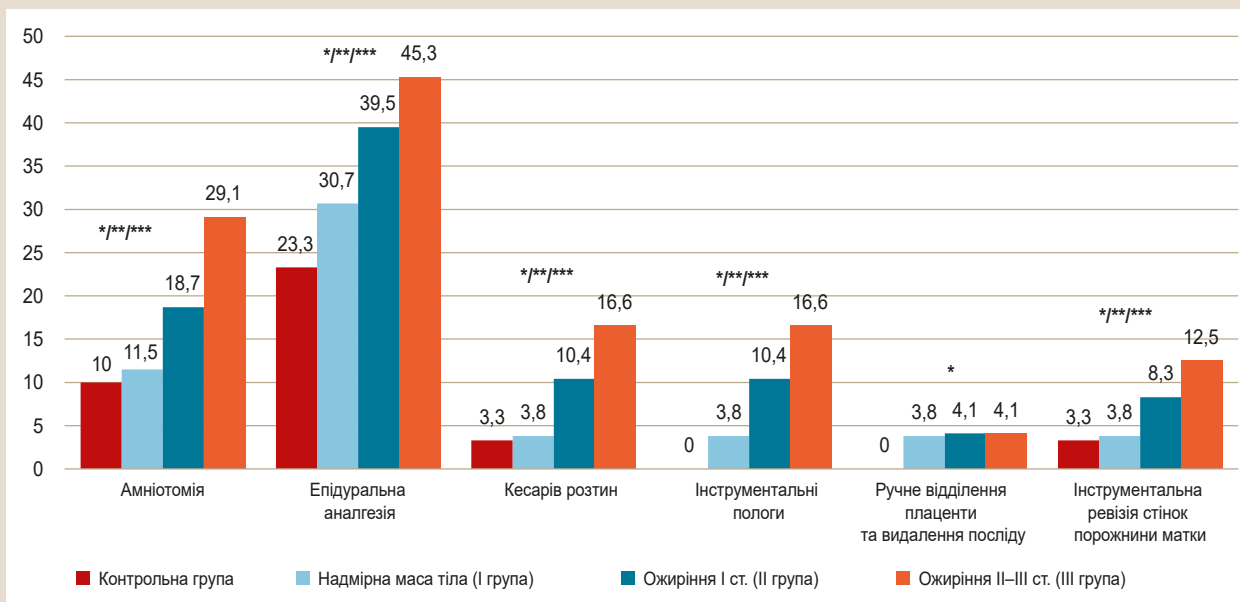
Одна з головних патогенетичних ланок виникнення і стеатозу, стеатогепатиту, й основних акушерських ускладнень – ендотеліальна дисфункція. Більшість дослідників виявили поєднані форми прееклампсії в вагітних із порушенням функціонального стану печінки, що страждають на ожиріння. Wu et al. встановили: порушення ліпідного обміну, особливо високі концентрації ТГ, ЛПНЩ і низький рівень ЛПВЩ, можуть спричинити оксидативний стрес та ендотеліальну дисфункцію з наступним розвитком прееклампсії [6]. Так, помірна прееклампсія виявлена у 15,3 % жінок із надмірною масою тіла, 31,2 % вагітних з ожирінням I ступеня, 37,5 % пацієток з ожирінням II–III ступенів проти 6,6 % осіб контрольної групи (ВШ = 5,6; ДІ 95 % [1,24–25,09]); тяжку прееклампсію діагностували у 7,6 % пацієток I групи, 10,4 % жінок II групи, 12,5 % вагітних III групи проти 3,3 % обстежених із групи контролю (ВШ = 3,29; ДІ 95 % [0,40–26,85]). Наші результати вказують на позитивний кореляційний зв'язок між збільшенням частоти випадків прееклампсії у вагітних із жировою інфільтрацією печінки та підвищенням ІМТ; ці дані збігаються з результатами інших дослідників [7,10,16].

Ендотеліальна дисфункція в поєднанні з дисліпідемією зумовлює підвищений рівень циркулюючих ліпідів у фетоплацентарному кровообігу у вагітних і, як наслідок, плацентарну дисфункцію [17]. Маловоддя найчастіше діагностували у групі жінок із НАСГ на тлі ожиріння II–III ступенів – 25,0 % випадків, у групі вагітних із НАСГ на тлі ожиріння I ступеня – 16,6 %, у групі обстежених із надмірною масою тіла – 11,5 %; у контрольній групі – 6,6 % (ВШ = 2,93; ДІ 95 % [0,63–13,52]). Багатоводдя виявили у 15,3 % обстежених I групи, 25,0 % вагітних II, 33,3 % пацієток III групи проти 10,0 % у контрольній групі (ВШ = 2,91; ДІ 95 % [0,81–10,48]).

Показано, що вагітні із НАЖХП у поєднанні з ожирінням мають підвищений ризик передчасного розриву плодових оболонок [10,11]. У нашому дослідженні частка виявлення передчасного розриву плодових оболонок у вагітних I групи становила 11,5 %, у II – 22,9 %, у III – 29,1 %; у групі здорових вагітних – 3,3 % (ВШ = 7,90; ДІ 95 % [1,01–61,50]). Наведені результати дослідження



**Рис. 1.** Частота виникнення ускладнень пологів у породіль із НАСГ на тлі ожиріння, %.  
 \*: різниця вірогідна порівняно з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ); \*\*: різниця вірогідна порівняно з показником I групи ( $p < 0,05$ ); \*\*\*: різниця вірогідна порівняно з показником II групи ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Акушерські операції та інші лікарські втручання в жінок із НАСГ на тлі ожиріння різних ступенів, %.  
 \*: різниця вірогідна порівняно з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ); \*\*: різниця вірогідна порівняно з показником I групи ( $p < 0,05$ ); \*\*\*: різниця вірогідна порівняно з показником II групи ( $p < 0,05$ ).

зіставні з даними інших авторів, що підтверджують ускладнений перебіг вагітності у жінок із НАСГ у поєднанні з ожирінням [7,14].

Повідомляють, що збільшення частоти передчасних пологів спостерігають у жінок з ІМТ  $\geq 30$   $\text{kg/m}^2$  [9,10]. Є відомості, що частота індукції пологової діяльності позитивно корелює з підвищенням ІМТ і ступенем стеатозу [4,16]. У нашому дослідженні найбільшу частоту акушерських ускладнень виявили у групі жінок із НАСГ на тлі ожиріння II-III ступенів: передчасні пологи – у кожній п'ятій жінки (ВШ = 3,68; ДІ 95 % [0,64–20,99]),

індукція пологів – у кожній третій вагітної (ВШ = 3,70; ДІ 95 % [0,84–16,31]), первинна слабкість пологової діяльності – у кожній восьмій пацієнтки (ВШ = 4,14; ДІ 95 % [0,40–42,65]). За нашими даними, післяпологову кровотечу виявляли в кожній шостій породіллі (ВШ = 6,10; ДІ 95 % [0,63–58,88]); ці дані зіставні з результатами [15,19] та вказують на важливе значення дисліпідемії та печінкової дисфункції в виникненні ускладнень (рис. 1).

Під час нашого дослідження виявили, що частота лікарських втручань суттєво вища у групах НАСГ у поєднанні з ожирінням. Так, частота амніотомії у I групі



Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників ліпідного обміну у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням, (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Група контролю (n = 30)	НАСГ (n = 98)			p <sub>F</sub> між групами
		I група (n = 26)	II група (n = 48)	III група (n = 24)	
		ІМТ = 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup>	ІМТ = 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup>	ІМТ = 35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup>	
Загальний холестерин, ммоль/л	5,82 ± 0,08	5,96 ± 0,09*	6,88 ± 0,12*/x	7,20 ± 0,11*/x/#	p < 0,01
Тригліцериди, ммоль/л	1,21 ± 0,09	1,94 ± 0,06*	2,02 ± 0,11*	4,42 ± 0,23*/x/#	p < 0,01
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,87 ± 0,06	1,52 ± 0,05*	1,34 ± 0,07*/x	1,12 ± 0,05*/x/#	p < 0,01
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,52 ± 0,07	3,34 ± 0,08	4,22 ± 0,12*/x	4,71 ± 0,10*/x/#	p < 0,01
β-ліпопротеїди, од.	47,33 ± 1,34	52,76 ± 1,39	62,29 ± 1,66*/x	76,58 ± 1,78*/x/#	p < 0,01
Аро А1, г/л.	1,72 ± 0,05	2,19 ± 0,07*	2,33 ± 0,06*/x	3,22 ± 0,10*/x/#	p < 0,01
Індекс атерогенності	2,11 ± 0,10	3,15 ± 0,08*	4,18 ± 0,10*/x	5,10 ± 0,14*/x/#	p < 0,01

p<sub>F</sub>: рівень значущості відмінності показників між групами жінок із НАСГ загалом за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; \*: p < 0,01 порівняно з групою практично здорових обстежених; x: p < 0,01 порівняно з відповідною групою вагітних з ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>; #: p < 0,01 порівняно з відповідною групою вагітних з ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>.

становила 20,0 %, у II – 23,0 %, у III – 33,3 %; у жінок групи контролю – 20,0 % (ВШ = 1,52; ДІ 95 % [0,56–4,12]). Пологи під епідуральною аналгезією відбулися в 42,3 % вагітних I групи, 50,0 % жінок II, 58,3 % осіб III групи проти 36,6 % обстежених із групи контролю (ВШ = 1,72; ДІ 95 % [0,74–4,00]). Невдала спроба індукції, що завершилася кесаревим розтинном, – у 11,5 % жінок I групи, 22,9 % породіль II, 33,5 % обстежених III групи; у контрольній групі – 3,3 % випадків (ВШ = 8,39; ДІ 95 % [1,08–65,15]).

Частота кесаревих розтинів залежала від структури показань: у I групі виконали 5 таких втручань у зв'язку з розвитком дистресу плода у двох випадках; тяжку прееклампсію діагностували у двох пацієнток, і вона не піддавалася медикаментозній корекції; клінічно вузький таз – в однієї жінки (ВШ = 2,14; ДІ 95 % [0,45–10,00]). У II групі виконали 13 кесаревих розтинів: 5 операцій через дистрес плода, 5 – у зв'язку з тяжкою прееклампсією, 3 випадки клінічно вузького таза (ВШ = 3,34; ДІ 95 % [0,86–12,92]). У III групі здійснили 8 кесаревих розтинів: у 3 випадках діагностували дистрес плода, у 2 жінок – клінічно вузький таз, у 3 вагітних – тяжку прееклампсію (ВШ = 4,50; ДІ 95 % [1,04–19,45]).

Ручне відділення плаценти та видалення посліду виконали 3,8 % жінок I групи, 4,1 % породіль II і III груп; у групі контролю не зафіксували жодного такого випадку (p > 0,05). Інструментальну ревізію стінок матки здійснили у 3,8 % породіль I групи, 8,3 % жінок II, 12,5 % пацієнток III групи; у групі контролю – 3,3 % випадків (ВШ = 2,57; ДІ 95 % [0,30–21,48]). Частота інструментальних вагінальних пологів найвища в пацієнток III групи (16,6 %), у I групі – 3,8 %, у II – 10,4 % випадків; у групі контролю – жодного випадку (ВШ = 3,66; ДІ 95 % [0,45–29,64]) (рис. 2). Наші результати корелюють з даними інших авторів, які підтверджують високу частоту лікарських маніпуляцій у вагітних із діагностованим НАСГ на тлі ожиріння [9,10,13].

Оцінюючи стан плода, виявили тенденцію до збільшення частоти виникнення перинатальних ускладнень у зв'язку з підвищенням ІМТ вагітних. Так, затримку росту плода при жировій дистрофії печінки виявили у 3,3 % жінок I групи, 12,5 % вагітних II, 16,6 % обстежених III групи; в обстежених групи контролю це ускладнення не діагностували (ВШ = 14,7; ДІ 95 % [1,92–112,89]).

На нашу думку, однією з причин розвитку дистресу плода в жінок із НАСГ і надмірною масою тіла може бути ендотеліальна дисфункція, що виникає на тлі метаболічних порушень. Так, у I групі виявили 11,5 % випадків дистресу плода, у II – 14,5 %, а в III групі –

16,6 % випадків; у групі контролю – 3,3 % (ВШ = 4,8; ДІ 95 % [0,60–38,38]). Частота макросомії, що може бути зумовлена атерогенною дисліпідемією, у I групі становила 7,6 %, у II – 8,3 %, у III – 12,5 % проти 3,3 % у контрольній групі (ВШ = 7,4; ДІ 95 % [1,67–33,12]). Ми виявили випадки синдрому затримки росту плода, і ці дані зіставні з результатами інших дослідників [2,5]. Так, у I групі визначили 3,8 % дітей, народжених із низькою масою тіла відповідно до терміну гестації, у II – 12,5 %, у III групі – 16,6 %; у групі контролю – 6,6 % (ВШ = 4,5; ДІ 95 % [1,00–20,48]). Імунологічну несумісність за АВ0-системою виявили в однієї пацієнтки кожної із груп дослідження (ВШ = 1,0; ДІ 95 % [0,77–47,79]). Клінічно в новонароджених діагностували ранню неонатальну жовтяницю, підвищення рівня білірубину, помірну анемію, що ефективно компенсувалися в разі раннього виявлення захворювання.

Виявлена залежність зростання частоти акушерських ускладнень від тяжкості ожиріння зумовила необхідність детального аналізу змін ліпідограми у цих обстежених. Аналізуючи дані ліпідограми, дійшли до висновку: у вагітних із НАСГ на тлі ожиріння відбуваються істотні зміни вмісту ЗХС, ТГ, антиатерогенних та атерогенних фракцій. У більшості жінок виявили порушення ліпідного обміну, що позитивно корелюють зі збільшенням ІМТ. В обох групах порівняння виявили статистично вірогідне підвищення ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, β-ліпопротеїдів, аполіпопротеїну А1 (Аро А1) та ІА (p < 0,01). Подібні результати одержали інші автори, які також виявили прямий кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та показниками ліпідного обміну у вагітних із НАЖХП [3,4].

Рівень ЗХС підвищувався пропорційно до ступеня ожиріння та становив у I групі 5,96 ± 0,09 ммоль/л, у II – 6,88 ± 0,12 ммоль/л, у III – 7,20 ± 0,11 ммоль/л; це вірогідно більше, ніж у групі контролю – 5,82 ± 0,08 ммоль/л (p < 0,01). Вміст ТГ у всіх жінок з ожирінням також перевищував показник контрольної групи в 1,6 і 3,6 раза відповідно (p < 0,01). Рівень ЛПВЩ знижувався, у вагітних I групи становив 1,52 ± 0,05 ммоль/л, II – 1,34 ± 0,07 ммоль/л, III – 1,12 ± 0,05 ммоль/л; це вірогідно нижчі показники, ніж у групі контролю (2,17 ± 0,06 ммоль/л) – на 18,8 %, 28,4 %, 40,2 % відповідно (p < 0,01). Рівень ЛПНЩ вірогідно вищий від показника контролю у III групі на 46,5 %, у II групі – на 40,3 %. У всіх групах вагітних виявили вірогідне підвищення β-ліпопротеїдів порівняно з контролем: у I групі – на 11,4 %, у II – на 31,6 %, в III – на 61,8 % (p < 0,01).

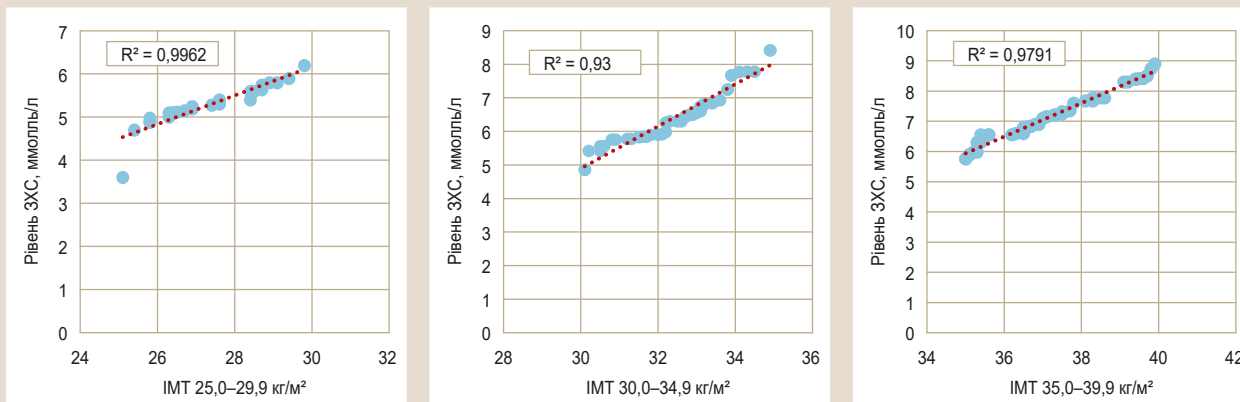


Рис. 3. Аналіз кореляційного зв'язку між показником ЗХС та ІМТ у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням ( $p < 0,01$ ).

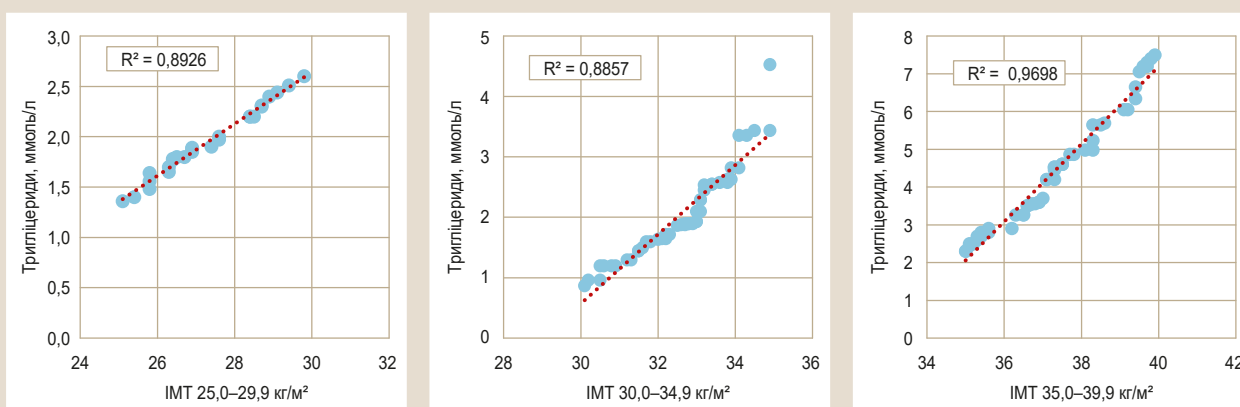


Рис. 4. Аналіз кореляційного зв'язку між показником ТГ та ІМТ у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням ( $p < 0,01$ ).

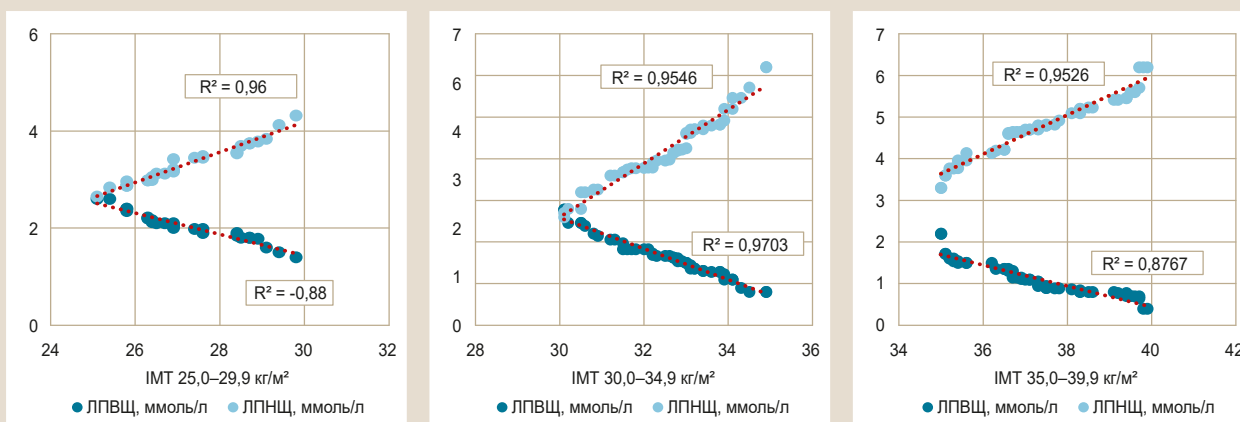


Рис. 5. Аналіз кореляційного зв'язку між показниками ЛПНЦ, ЛПВЩ та ІМТ у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням ( $p < 0,01$ ).

Істотне зростання вмісту аполіпопротеїну А1 та індексу атерогенності також може вказувати на недостатню функціональну здатність печінки, що супроводжується порушенням метаболізму жирів, спричиняє накопичення вільного холестерину в крові та порушення утворення ЛПВЩ (табл. 1).

Кореляційний аналіз показав: рівень загального холестерину прямопропорційно корелює з підвищенням ІМТ. Так, у групі жінок з ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>  $r_s = 0,99$  ( $p < 0,01$ ), у групі жінок з ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>  $r_s = 0,93$  ( $p < 0,01$ ), у групі вагітних з ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>  $r_s = 0,97$  ( $p < 0,01$ ) (рис. 3).

Виявили прямий кореляційний зв'язок між концентрацією тригліцеридів та ІМТ у групах вагітних із НАСГ на тлі ожиріння:  $r_s = 0,89$  у I групі ( $p < 0,01$ );  $r_s = 0,88$  у II групі ( $p < 0,01$ );  $r_s = 0,93$  у III групі ( $p < 0,01$ ) (рис. 4). Ці дані збігаються з результатами попередніх досліджень [3,6,21].

У групі вагітних із НАСГ та ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> виявили вірогідний зворотний тисний зв'язок між показником ЛПВЩ та ІМТ ( $r_s = -0,88$ ,  $p < 0,01$ ), достовірний прямий щільний кореляційний зв'язок між показником ЛПНЦ та ІМТ ( $r_s = 0,96$ ,  $p < 0,01$ ). При ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> виявили вірогідний зворотний сильний кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та показником

ЛПВЩ ( $r_s = -0,87$ ,  $p < 0,01$ ), достовірний прямий тісний кореляційний зв'язок між показником ЛПНЩ та ІМТ ( $r_s = 0,91$ ,  $p < 0,01$ ). Аналогічні результати зафіксували в обстежених із НАСГ та ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>: вірогідний зворотний щільний кореляційний зв'язок між показником ЛПВЩ та ІМТ ( $r_s = -0,87$ ,  $p < 0,01$ ), достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок між показником ЛПНЩ та ІМТ ( $r_s = 0,95$ ,  $p < 0,01$ ) (рис. 5).

У вагітних II і III груп виявили вірогідний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показником  $\beta$ -ліпопротеїдів та ІМТ ( $r_s = 0,64$  та  $r_s = 0,69$  відповідно,  $p < 0,01$ ). Між показником Apo A1 та індексом маси тіла в обох групах визначили прямі тісні кореляційні зв'язки ( $r_s = 0,72$  та  $r_s = 0,74$  відповідно,  $p < 0,01$ ). Вірогідний прямий середньої сили кореляційний зв'язок встановили у жінок II і III груп між коефіцієнтом атерогенності й ІМТ ( $r_s = 0,57$  та  $r_s = 0,62$ ,  $p < 0,01$ ). Відмінності між коефіцієнтами кореляції за силою зв'язку у вагітних II і III груп свідчать, що збільшення ІМТ істотно впливає на порушення ліпідного обміну.

## Обговорення

Аналіз клініко-акушерського стану вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту порівняно зі здоровими вагітними показав характерне збільшення частоти виявлення супутніх екстрагенітальних патологій, як-от захворювань серцево-судинної системи, органів травлення. Вони є основним підґрунтям для розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Вірогідно частіше у пацієнок із НАСГ виявляли хронічний панкреатит, хронічний холецистит, варикозну хворобу вен нижніх кінцівок ( $p < 0,05$ ). Наші результати підтверджують, що збільшення ІМТ асоціюється також із більшою частотою виявлення супутніх екстрагенітальних патологій у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом.

Аналіз розвитку частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом показав: збільшення частоти таких акушерських ускладнень, як загроза раннього викидня та ранній токсикоз виявляють уже в I триместрі вагітності ( $p < 0,05$ ). У II та III триместрах також спостерігають вірогідно частіший розвиток передчасних пологів, прееклампсії, гестаційного цукрового діабету; їхня частота прямопропорційно залежить від збільшення ІМТ. Виявили, що підґрунтя для розвитку цих ускладнень – ендотеліальна дисфункція та оксидативний стрес, що виникали на тлі метаболічних порушень і супроводжувалися вираженими змінами у плаценті, розвитком плацентарної дисфункції з порушенням матково-плацентарного і плацентарно-плодового кровотоку. ІМТ є незалежним предиктором розвитку стеатозу та стеатогепатиту та часто асоціюється з формуванням акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності. За результатами нашого дослідження, у вагітних із НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння визначили вірогідно більшу кількість акушерських і перинатальних ускладнень, що корелюють зі збільшенням ІМТ, а порушення ліпідного профілю прямопропорційно корелюють із підвищенням ІМТ, можуть бути зумовлені наявністю неалкогольного стеатогепатиту та порушенням обміну ліпідів у печінці.

Встановили залежність частоти виявлення акушерських ускладнень від ступеня ожиріння, визначили прямі кореляційні зв'язки між ЗХ та ІМТ ( $r_1 = 0,99$ ,  $r_{II} = 0,93$ ,  $r_{III} = 0,97$ ,  $p < 0,01$ ), ТГ та ІМТ ( $r_1 = 0,89$ ,  $r_{II} = 0,88$ ,  $r_{III} = 0,93$ ,  $p < 0,01$ ), ЛПНЩ та ІМТ ( $r_1 = 0,96$ ,  $r_{II} = 0,91$ ,  $r_{III} = 0,95$ ,  $p < 0,01$ ); зворотні кореляційні зв'язки – між ЛПВЩ та ІМТ ( $r_1 = -0,88$ ,  $r_{II} = -0,87$ ,  $r_{III} = -0,87$ ,  $p < 0,01$ ).

Такі зміни в поєднанні з дисліпідемією врешті призводили до затримки росту плода, маловоддя та патологічного перебігу пологів (передчасний розрив навколоплідної мембрани, слабкість пологової діяльності, збільшення частоти післяпологових кровотеч). Це вказує на важливе значення печінкової дисфункції та дисліпідемії у виникненні названих ускладнень. У вагітних із неалкогольним стеатогепатитом вірогідно частіше виявляли дистрес плода, виконували ургентний кесарів розтин, діагностували патології прикріплення плаценти, що супроводжувалися збільшенням частоти оперативних лікарських маніпуляцій у ранньому післяпологовому періоді ( $p < 0,05$ ).

Отже, НАЖХП у вагітних із надмірною масою тіла залишається вкрай важливою проблемою, оскільки частота функціонально-обмінних уражень гепатоцитів при збільшенні ІМТ у таких пацієнок супроводжується істотним збільшенням частоти акушерських і перинатальних ускладнень, потребує розроблення сучасних діагностичних і лікувальних програм.

## Висновки

1. У зв'язку з розвитком оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, що виникали на тлі метаболічних порушень у жінок із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту, спостерігають вірогідне збільшення частоти ускладнень вагітності та перинатального періоду: невиношування, передчасних пологів, прееклампсії, післяпологової кровотечі, затримки росту плода. Ці ускладнення залежать від показників ліпідного профілю та рівнів ІМТ жінок.

2. У вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту встановили прямий кореляційний зв'язок між збільшенням ІМТ при ожирінні, показниками ліпідного спектра крові та частотою акушерських ускладнень. Дуже висока кореляція виявлена між рівнем загального холестерину та зростанням ІМТ: у I групі (з ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) –  $r_s = 0,99$  ( $p < 0,01$ ), у II групі (з ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>) –  $r_s = 0,93$  ( $p < 0,01$ ), у III групі (з ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>) –  $r_s = 0,97$  ( $p < 0,01$ ); між концентрацією тригліцеридів і підвищенням ІМТ: у I групі –  $r_s = 0,89$  ( $p < 0,01$ ), у II групі –  $r_s = 0,88$  ( $p < 0,01$ ), у III групі –  $r_s = 0,93$  ( $p < 0,01$ ). Кореляційний аналіз виявив вірогідний зворотний щільний зв'язок між показником ліпопротеїдів високої щільності та ІМТ: у I групі –  $r_s = -0,88$  ( $p < 0,01$ ), у II групі –  $r_s = -0,87$  ( $p < 0,01$ ), у III групі –  $r_s = -0,87$  ( $p < 0,01$ ); вірогідний прямий дуже сильний зв'язок між ліпопротеїдами низької щільності та ІМТ: у I групі –  $r_s = 0,96$  ( $p < 0,01$ ), у II групі –  $r_s = 0,91$  ( $p < 0,01$ ), у III групі –  $r_s = 0,95$  ( $p < 0,01$ ).

3. Вагітні з неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння належать до групи ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Це зумовлює необхідність

розроблення індивідуальних програм їхнього прогнозування, профілактики та лікування.

#### Перспективи подальших наукових досліджень.

Результати дослідження обґрунтовують необхідність розроблення для вагітних із НАСГ індивідуальних програм прогнозування та лікування акушерських і перинатальних ускладнень.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 21.04.2022

#### Відомості про авторів:

Багній Л. В., асистент каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. ORCID ID: [0000-0002-4224-0657](https://orcid.org/0000-0002-4224-0657)

Геряк С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. ORCID ID: [0000-0002-7894-1009](https://orcid.org/0000-0002-7894-1009)

Багній Н. І., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. ORCID ID: [0000-0003-1192-149X](https://orcid.org/0000-0003-1192-149X)

#### Information about authors:

Bahnii L. V., MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Heriak S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Bahnii N. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies / S. L. Friedman, B. A. Neuschwander-Tetri, M. Rinella, A. J. Sanyal. *Nature Medicine*. 2018. Vol. 24. Issue 7. P. 908-922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- [2] Hershman M., Mei R., Kushner T. Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Pregnancy and Maternal and Child Outcomes. *Gastroenterology & Hepatology*. 2019. Vol. 15. Issue 4. P. 221-228.
- [3] Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy / N. Mousa et al. *British Journal of Biomedical Science*. 2018. Vol. 75. Issue 4. P. 197-199. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1492205>
- [4] Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus / S. M. Lee et al. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62. Issue 2. P. 238-248. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4779-8>
- [5] Lee Y. W., Yarrington C. D. Obstetric Outcomes in Women with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2017. Vol. 15. Issue 8. P. 387-392. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0058>
- [6] Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol / K. T. Wu et al. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016. Vol. 10. Issue 2. P. 420-425.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.026>
- [7] Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease / H. Hagström et al. *Liver International*. 2016. Vol. 36. Issue 2. P. 268-274. <https://doi.org/10.1111/liv.12902>
- [8] Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy complications among Sri Lankan women: A cross sectional analytical study / R. P. Herath et al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14. Issue 4. P. e0215326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215326>

- [9] The relationship between maternal body mass index and pregnancy outcomes in twin compared with singleton pregnancies / M. Ram et al. *International Journal of Obesity*. 2020. Vol. 44. Issue 1. P. 33-44. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0362-8>
- [10] Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes / M. E. Avci et al. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015. Vol. 28. Issue 17. P. 2080-2083. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.978279>
- [11] Pregnancy outcome of overweight and obese Chinese women with gestational diabetes / Y. Zhang, Z. L. Wang, B. Liu, J. Cai. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014. Vol. 34. Issue 8. P. 662-665. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.920787>
- [12] Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery / M. Subichin et al. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2015. Vol. 11. Issue 1. P. 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.06.015>
- [13] Masuoka H. C., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013. Vol. 1281. Issue 1. P. 106-122. <https://doi.org/10.1111/nyas.12016>
- [14] The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani et al. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. Issue 1. P. 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- [15] Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study / E. M. Koehler et al. *Hepatology*. 2016. Vol. 63. Issue 1. P. 138-147. <https://doi.org/10.1002/hep.279>
- [16] Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: a historical cohort study / I. Melchor et al. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019. Vol. 47. Issue 6. P. 625-630. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0103>
- [17] Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders / C. Echeverria et al. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2020. Vol. 1866. Issue 2. P. 165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>
- [18] Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes / M. Sarkar et al. *Journal of Hepatology*. 2020. Vol. 73. Issue 3. P. 516-522. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.049>
- [19] Younossi Z. M. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2018. Vol. 24. Issue 2. P. 166-170. <https://doi.org/10.1002/lt.25003>
- [20] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах : наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826. URL : [https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014\\_11\\_06&an=19](https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014_11_06&an=19)
- [21] Westbrook R. H., Dusheiko G., Williamson C. Pregnancy and liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 64. Issue 4. P. 933-945. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>

#### References

- [1] Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., & Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*, 24(7), 908-922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- [2] Hershman, M., Mei, R., & Kushner, T. (2019). Implications of Non-alcoholic Fatty Liver Disease on Pregnancy and Maternal and Child Outcomes. *Gastroenterology & Hepatology*, 15(4), 221-228.
- [3] Mousa, N., Abdel-Razik, A., Shams, M., Sheta, T., Zakaria, S., Shabana, W., Effat, N., El-Diasty, M., Abed, S., Abd Elsalam, M., Awad, M., Salah, M., El-Wakeel, N., Deiab, A. G., & Eldars, W. (2018). Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy. *British Journal of Biomedical Science*, 75(4), 197-199. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1492205>
- [4] Lee, S. M., Kwak, S. H., Koo, J. N., Oh, I. H., Kwon, J. E., Kim, B. J., Kim, S. M., Kim, S. Y., Kim, G. M., Joo, S. K., Koo, B. K., Shin, S., Vixay, C., Norwitz, E. R., Park, C. W., Jun, J. K., Kim, W., & Park, J. S. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 62(2), 238-248. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4779-8>
- [5] Lee, Y. W., & Yarrington, C. D. (2017). Obstetric Outcomes in Women with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 15(8), 387-392. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0058>
- [6] Wu, K. T., Kuo, P. L., Su, S. B., Chen, Y. Y., Yeh, M. L., Huang, C. I., Yang, J. F., Lin, C. I., Hsieh, M. H., Hsieh, M. Y., Huang, C. F., Lin, W. Y., Yu, M. L., Dai, C. Y., & Wang, H. Y. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(2), 420-425.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.026>



- [7] Hagström, H., Höjjer, J., Ludvigsson, J. F., Bottai, M., Ekblom, A., Hultcrantz, R., Stephansson, O., & Stokkeland, K. (2016). Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 36(2), 268-274. <https://doi.org/10.1111/liv.12902>
- [8] Herath, R. P., Siriwardana, S. R., Ekanayake, C. D., Abeysekara, V., Kodithuwakku, S., & Herath, H. P. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy complications among Sri Lankan women: A cross sectional analytical study. *PLOS ONE*, 14(4), Article e0215326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215326>
- [9] Ram, M., Berger, H., Lipworth, H., Geary, M., McDonald, S. D., Murray-Davis, B., Riddell, C., Hasan, H., Barrett, J., Melamed, N., & DOH-Net (Diabetes, Obesity and Hypertension in Pregnancy Research Network) and SOON (Southern Ontario Obstetrical Network) Investigators. (2020). The relationship between maternal body mass index and pregnancy outcomes in twin compared with singleton pregnancies. *International Journal of Obesity*, 44(1), 33-44. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0362-8>
- [10] Avci, M. E., Şanlıkan, F., Çelik, M., Avci, A., Kocaer, M., & Göçmen, A. (2015). Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(17), 2080-2083. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.978279>
- [11] Zhang, Y., Wang, Z. L., Liu, B., & Cai, J. (2014). Pregnancy outcome of overweight and obese Chinese women with gestational diabetes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 34(8), 662-665. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.920787>
- [12] Subichin, M., Clanton, J., Makuszewski, M., Bohon, A., Zografakis, J. G., & Dan, A. (2015). Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 11(1), 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.06.015>
- [13] Masuoka, H. C., & Chalasani, N. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281(1), 106-122. <https://doi.org/10.1111/nyas.12016>
- [14] Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- [15] Koehler, E. M., Plompen, E. P., Schouten, J. N., Hansen, B. E., Darwish Murad, S., Taimr, P., Leebeek, F. W., Hofman, A., Stricker, B. H., Castera, L., & Janssen, H. L. (2016). Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology*, 63(1), 138-147. <https://doi.org/10.1002/hep.279>
- [16] Melchor, I., Burgos, J., Del Campo, A., Aiartzagüena, A., Gutiérrez, J., & Melchor, J. C. (2019). Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: a historical cohort study. *Journal of Perinatal Medicine*, 47(6), 625-630. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0103>
- [17] Echeverria, C., Eltit, F., Santibanez, J. F., Gatica, S., Cabello-Ver rugio, C., & Simon, F. (2020). Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1866(2), Article 165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2019.02.009>
- [18] Sarkar, M., Grab, J., Dodge, J. L., Gunderson, E. P., Rubin, J., Irani, R. A., Cedars, M., & Terrault, N. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *Journal of Hepatology*, 73(3), 516-522. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.049>
- [19] Younossi, Z. M. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Liver Transplantation*, 24(2), 166-170. <https://doi.org/10.1002/lt.25003>
- [20] Ministry of Health of Ukraine. (2014, November 6). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnykh neinfektsiynykh hepatytakh* [On approval and implementation of medical and technological documents standardizing medical care of chronic non-infectious hepatitis (No. 826)]. [https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014\\_11\\_06&an=19](https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014_11_06&an=19)
- [21] Westbrook, R. H., Dusheiko, G., & Williamson, C. (2016). Pregnancy and liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(4), 933-945. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>