

УДК 618.3:616.36-003.826:616-056.52]-036
DOI 10.11603/24116-4944.2021.2.12606

©Л. В. Багній

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ВАГІТНИХ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ РІЗНОГО СТУПЕНЯ

Мета дослідження – оцінити функціональний стан печінки у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) залежно від індексу маси тіла.

Матеріали та методи. Обстежено 98 вагітних жінок із НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у поєднанні з ожирінням. Вік обстежених жінок коливався від 21 до 35 років (середній вік $(30,5 \pm 1,5)$ року). Контрольну групу склали 30 практично здорових вагітних. Залежно від індексу маси тіла (ІМТ) всіх обстежених жінок було розподілено на три групи: I група – вагітні з надмірною масою тіла, II група – вагітні з ожирінням I ступеня, III група – вагітні з ожирінням II ступеня. Оцінювали основні клініко-біохімічні синдроми (астено-вегетативний, диспептичний, больовий, цитолітичний, холестатичний, мезенхімально-запальний, печінковооклітинної недостатності).

Результати дослідження та їх обговорення. Під час проведення неінвазивної діагностики печінки виявлено тенденцію до зростання ступеня стеатозу в обстежених групах залежно від підвищення індексу маси тіла. За результатами Steato-test, найвищий показник спостерігали у жінок III групи, що у 1,38, 1,2 та 4,2 раза перевищував результати обстежених вагітних I і II груп та групи контролю ($p < 0,05$). Аналогічно, NASH-test: у вагітних із НАСГ на тлі ожиріння II–III ступеня перевищив у 1,54 раза отримані дані серед жінок I групи, в 1,11 раза серед пацієнток II групи та у 4,5 раза результати в контрольній групі ($p < 0,05$). При порівнянні клінічних проявів НАЖХП у вагітних найвища частота спостерігається у групі обстежених жінок із вираженим ожирінням порівняно з групою пацієнток із помірним ожирінням та надмірною масою тіла: симптоми астено-вегетативного синдрому (підвищена стомлюваність, порушення сну, емоційна лабільність, зниження та підвищення апетиту) виявлені, відповідно, у 91,6, 79,1 та 61,5 % пацієнток ($p < 0,05$), прояви диспепсії (закрепи, нудота, метеоризм) – у 87,5, 54 та 34,6 % пацієнток ($p < 0,05$), відчуття важкості або помірної болючості у правому підбер'ї – у 62,5, 50 та 30,7 % пацієнток відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. У вагітних жінок спостерігається маніфестація клінічних проявів НАЖХП, що залежить від збільшення ІМТ. Встановлено, що у вагітних із НАЖХП порушення функціональної здатності печінки виникає вже на фоні ожиріння I ступеня, що можна розглядати як ранній маркер розвитку стеатогепатиту.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; неалкогольний стеатогепатит; ожиріння; індекс маси тіла; клініка; вагітність.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ

Цель исследования – оценить функциональное состояние печени у беременных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в зависимости от индекса массы тела.

Материалы и методы. Обследовано 98 беременных женщин с НАЖБП на стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в сочетании с ожирением. Возраст обследованных женщин колебался от 21 до 35 лет (средний возраст $(30,5 \pm 1,5)$ года). Контрольная группа составила 30 практически здоровых беременных. В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) все обследованные женщины разделены на три группы: I группа – беременные с избыточной массой тела, II группа – беременные с ожирением I степени, III группа – беременные с ожирением II степени. Оценивались основные клинико-биохимические синдромы (астено-вегетативный, диспепсический, болевой, цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный, печеночно-клеточной недостаточности).

Результаты исследования и их обсуждение. Во время проведения неинвазивной диагностики печени выявлена тенденция роста степени стеатоза в обследованных группах в зависимости от повышения индекса массы тела. По результатам Steato-test, высокий показатель наблюдался у женщин III группы, что в 1,38, 1,2 и 4,2 раза превышал результаты обследованных беременных I и II групп и группы контроля ($p < 0,05$). Аналогично, NASH-test у беременных с НАСГ на фоне ожирения II–III степени превысил в 1,54 раза полученные данные среди женщин I группы, в 1,11 раза среди пациенток II группы и в 4,5 раза результаты в контрольной группе ($p < 0,05$). При сравнении клинических проявлений НАЖБП у беременных высокая частота наблюдается в группе обследованных женщин с выраженным ожирением по сравнению с группой пациенток с умеренным ожирением и избыточной массой тела: симптомы астено-вегетативного синдрома (повышенная утомляемость, нарушение сна, эмоциональная лабильность, снижение и повышение аппетита) обнаружены, соответственно, в 91,6, 79,1 и 61,5 % пациенток ($p < 0,05$), проявления диспепсии (запоры, тошнота, метеоризм) – в 87,5, 54 и 34,6 % пациенток ($p < 0,05$), ощущение тяжести или умеренная болезненность в правом подреберье – в 62,5, 50 и 30,7 % пациенток ($p < 0,05$).

Выводы. У беременных женщин на фоне ожирения наблюдается манифестация клинических проявлений НАЖБП, что зависит от увеличения ИМТ. Установлено, что у беременных с НАЖБП нарушение функциональной способности печени возникает уже на фоне ожирения I степени, что может рассматриваться как ранний маркер развития стеатогепатита.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; неалкогольный стеатогепатит; ожирение; индекс массы тела; клиника; беременность.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PREGNANT WOMEN WITH VARYING DEGREES OF OBESITY

The aim of the study – to evaluate the functional status of the liver in pregnant women with NAFLD in pregnant women depending on body mass index.

Materials and Methods. We've examined 98 pregnant women with NAFLD at the stage of NASH in combination with obesity. The age of the examined women ranged from 21 to 35 years mean age (30.5±1.5) years. The control group consisted of 30 almost healthy pregnant women. Depending on the body mass index (BMI), all surveyed women are divided into three groups: Group I – overweight pregnant women, Group II – pregnant women with grade I obesity, Group III – pregnant women with grade II obesity. The main clinical and biochemical syndromes (asthenic, dyspeptic, pain, cytolytic, cholestatic, mesenchymal-inflammatory, hepatocellular insufficiency) were evaluated.

Results and Discussion. During the non-invasive diagnostics of the liver we revealed a tendency to increase the degree of steatosis in the examined groups depending on the increasing body mass index. According to the results of the Steato-test, the highest rate was observed in women of group III, which was 1.38, 1.2 and 4.2 times higher than the results of the examined pregnant women of groups I and II and the control group ($p<0.05$). At the same time, NASH-test data among pregnant women with NASH on the background of grade II–III obesity exceeded 1.54 times the data obtained among women of group I, 1.11 times among patients of group II and 4.5 times the results among control group ($p<0.05$). When comparing the clinical manifestations of NAFLD in pregnant, the highest frequency is observed in the group of examined women with severe obesity compared with the group of patients with moderate obesity and overweight: symptoms of asthenic syndrome (increased fatigue, sleep disturbances, emotional lability, decreased and increased appetite) in 91.6.0 %, 79.1 % and 61.5 % of patients ($p<0.05$), manifestations of dyspepsia (constipation, nausea, flatulence) – in 87.5 %, 54 % and 34.6 % patients ($p<0.05$), feeling of heaviness or moderate pain in the right hypochondrium – in 62.5 % 50 % and 30.7 % of patients, respectively ($p<0.05$).

Conclusions. It has been established that pregnant women on the background of obesity have pronounced clinical manifestations of the NAFLD, which depends on the increase in BMI. It was found that in pregnant women with NAFLD liver dysfunction occurs on the background of grade I obesity, which can be considered as an early marker of steatohepatitis.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease; nonalcoholic steatohepatitis; obesity; body mass index; clinic; pregnancy.

ВСТУП. В останні десятиліття епідемія ожиріння вразила жінок репродуктивного віку, оскільки спостерігається у більш ніж третини пацієток у віці 20–40 років [1, 2]. У процесі численних досліджень було виявлено, що у пацієнтів з абдомінальним ожирінням (від 20 до 30 % випадків) виявляють порушення функції печінки у вигляді різних форм НАЖХП [3–7]. У 25 % вагітних із НАЖХП розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на основі підвищення печінкових трансаміназ без ідентифікованих причин пошкодження гепатоцитів [8–10]. Оскільки тенденції поширення НАЖХП серед вагітних з ожирінням зростають, частота виникнення таких акушерських і перинатальних ускладнень, як пізній гестоз, гестаційний діабет, передчасні та обструктивні пологи, передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти, макросомія плода, збільшується [11–14]. Клінічні прояви НАЖХП незначні, однак, за результатами досліджень Богомолова П., Farrell G. С., Kutchi I., можна зробити висновки, що інтенсивність клінічної симптоматики позитивно корелює з підвищенням ІМТ [15–17]. Вагітність збільшує навантаження на печінку, а ожиріння сприяє більш інтенсивним порушенням та гіршому перебігу, в результаті чого клінічна симптоматика стає вираженою з переважанням астено-вегетативного, диспептичного, холестатичного, больового синдромів [21, 22]. Водночас, за літературними джерелами, клінічна маніфестація захворювання супроводжується змінами біохімічних показників крові на різних стадіях НАЖХП [23–25]. Недавній аналіз Younossi, де брали участь понад 8,5 мільйонів осіб із 22 країн, показав, що понад 80 % пацієнтів із НАЖХП мають надлишкову масу або страждають від ожиріння, 72 % мають дисліпідемію [10, 12]. James O. F. W. спостерігав, що найчастіше серед вагітних із НАЖХП виявляють підвищення аланінамінотрансферази (АлАТ) у 2–5 разів та аспартатамінотрансферази (АсАТ) у 2–3 рази, а зростання коефіцієнта де Рітиса діагностовано у

36 % жінок [26]. Оскільки гамма-глутамілтрансферазу (ГГТ) також вважають маркером накопичення жиру в печінці до вагітності, то основні механізми взаємозв'язку між високим рівнем ГГТ та розвитком гестаційного діабету є відображенням прогресування НАЖХП [27, 28].

На сьогодні такі неінвазивні методи обстеження печінки, як ультрасонографія печінки за хвилею зсуву УСГ-сигналу, еластографія печінки зі стеатометрією, фіброеластографія печінки та біохімічний фібротест широко використовуються у діагностиці стеатозу та стеатогепатиту [29–31]. Однак зміни функціонального стану печінки при стеатозі та стеатогепатиті у вагітних із НАЖХП у поєднанні з ожирінням вивчені недостатньо.

Розуміння ролі НАЖХП під час вагітності має значення для консультування перед зачаттям у жінок із порушеннями ліпідного обміну в печінці та для оптимізації ведення жінок із даною патологією для зміцнення здоров'я матері та плода.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити функціональний стан печінки у вагітних із НАЖХП залежно від індексу маси тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 98 вагітних із верифікованими клініко-біохімічними та інструментальними ознаками НАЖХП у поєднанні з ожирінням. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок. Вік обстежених коливався від 21 до 35 років. Всі вагітні із НАЖХП та абдомінальним ожирінням було поділено на 3 групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ): I група – 26 вагітних з ІМТ 25–29,9 кг/м², II група – 48 вагітних з ІМТ 30–34,9 кг/м², III група – 24 вагітних з ІМТ 35–39,9 кг/м².

Діагноз НАЖХП та ожиріння встановлено згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (2013) WGO Global Guideline Obesity, стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.03.2005 р., уні-

фікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит, МКХ-10», на підставі даних анамнезу, клінічного, інструментального обстеження та біохімічних маркерів за стандартними методиками. Вагітні, залучені в дослідження, не зловживали алкоголем, у них не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, аутоімунних, спадкових захворювань печінки. ІМТ визначали за формулою Кетле. Для оцінки наявності і ступеня вираження стеатозу проводили еластографію печінки зі стеатометрією (система ультразвукової (УЗ) діагностики IU22xMATRIX, Phillips Ultrasound, США) та неінвазивний діагностичний тест FibroMax (лабораторія BioPredictive, Франція), визначали комплексну оцінку морфологічних змін гепатоцитів. Збір крові проводили вранці натще з ліктьової вени для визначення таких показників: альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1, загальний білірубін, гамма-глутамілтрансфераза, АлАТ, АсАТ, рівень глюкози, загальний холестерин, тригліцериди з урахуванням ІМТ, віку жінки. Результати тесту графічно оцінювали за 3 шкалами: наявність жирового гепатозу (шкала SteatoTest) та алкогольного або неалкогольного стеатогепатиту (шкали AshTest і NashTest).

Критеріями виключення були: цукровий діабет I та II типу, наявність ознак гострого інфекційного процесу, вірусні гепатити, хронічні порушення шлунково-кишкового тракту. Всі пацієнти після проведення роз'яснювальної співбесіди підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У ході дослідження всім вагітним проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг (наявність диспептичних розладів, дискомфорту та болю у правому підребер'ї, підвищеної стомлюваності) та анамнезу (сімейний анамнез, наявність сімейної холестеринемії, дисліпідемії, перенесених супутніх захворювань), зокрема для виключення алкогольного та медикаментозного пошкодження печінки, визначення показників антропометричного обстеження (вимірювання зросту, маси тіла, окружності талії та стегон, ІМТ). Проведено біохімічне дослідження крові для підтвердження наявності чи відсутності синдрому цитолізу, порушення вуглеводного та ліпідного обміну. Статистичний аналіз отриманих результатів був проведений за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) і програми Microsoft Office Excel 2010. Розраховували середні величини (M), їх стандартні помилки (m) та стандартні відхилення (SD). Відмінності між порівнюваними показниками визнавали достовірними, якщо значення ймовірності було більше або дорівнювало 95 % ($p < 0,05$). Достовірність відмінності оцінювали за t-критерієм Стьюдента для залежних і незалежних вибірок, а при нерівномірності розподілу використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Для порівняння статистичних характеристик у всіх підгрупах використовували множинне порівняння середніх показників за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Як відомо, вік, статеві та етнічні приналежності, місце та умови проживання, окремі антропометричні показники, соціальний статус та інші чинники можуть істотно впливати на результати перебігу вагітності, пологи, формування захворювань та погіршувати шанси лікування. Тому було

вирішено з'ясувати відмінності між сформованими групами вагітних щодо факторів, які можуть мати суттєвий вплив на перебіг вагітності та розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із НАЖХП та ожирінням.

Усі вагітні були жительками Тернопільської області та належали до європеїдної раси. При зіставленні їх за переліченими показниками в більшості не виявлено суттєвих достовірних відмінностей. Так, аналіз отриманих даних виявив, що середній вік вагітних пацієнок I групи становив $(23,6 \pm 1,2)$ року, пацієнок II групи – $(26,7 \pm 1,3)$ року, а пацієнок III групи – $(28,3 \pm 1,7)$ року. З анамнезу відомо, що тривалість захворювання склала у I групі – $(2,4 \pm 1,5)$ року, у II групі – $(3,2 \pm 1,4)$ року, а в III групі – $(6,3 \pm 2,1)$ року.

При порівнянні віку вагітних із виділених груп за допомогою рангового дисперсного аналізу Краскела-Уоліса отримано $r = 0,724$, що свідчить про відсутність істотних відмінностей між трьома вибірками. Показники зросту також були однорідні. Однак щодо маси тіла, то вони були розподілені на три групи залежно від ІМТ. Так, надлишкова маса тіла (ІМТ 25–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) була у 26 вагітних, ожиріння I ступеня діагностували у 48 пацієнок із НАЖХП, та у 24 обстежених виявлено надмірне ожиріння (II–III ступеня).

При вивченні антропометричних даних доведено, що у вагітних усіх груп в I триместрі вагітності маса тіла статистично достовірно відрізнялась від групи контролю: у I групі у 1,16 раза, у II групі – у 1,40 раза, а у III групі – у 1,48 раза ($p < 0,001$). Відповідно, у них ІМТ становив 28,6, 33,75 та 37,45 $\text{кг}/\text{м}^2$. Середній обвід талії (ОТ) в I групі становив 95,4 см, у II групі – 112,3 см, у III групі – 131,5 см, а обвід стегон (ОС), відповідно, 113,7, 124,12 та 126 см ($p < 0,001$). Відношення ОТ/ОС в III групі було у 1,2 раза ($p < 0,01$) вищим порівняно з групою контролю (рис. 1). Слід зазначити, що відношення ОТ/ОС у вагітних усіх груп перевищувало показник 0,88, що вказує на наявність абдомінального типу ожиріння.

Аналіз частоти основних клінічних проявів стеатозу печінки показав, що у вагітних із НАЖХП у поєднанні з ожирінням II ступеня спостерігається вища частота клінічних проявів печінкової дисфункції порівняно з групою жінок із НАЖХП на фоні ожиріння I ступеня та пацієнок із НАЖХП та надмірною масою тіла (рис. 2). Зокрема, симптоми астено-вегетативного синдрому (підвищена стомлюваність, порушення сну, емоційна лабільність, зниження та підвищення апетиту) виявлені, відповідно, у 91,6, 79,1 та 61,5 % пацієнок ($p < 0,05$), прояви диспепсії (закрепи, нудота, метеоризм) – у 87,5, 54 та 34,6 % пацієнок ($p < 0,05$), відчуття важкості або помірна болючість у правому підребер'ї – у 62,5, 50 та 30,7 % пацієнок відповідно ($p < 0,05$). Отже, у вагітних із НАЖХП та ожирінням відмічається маніфестація клінічних проявів стеатозу та стеатогепатиту, що потребує їх підтвердження спеціальними методами дослідження.

Одночасно, аналіз частоти виникнення основних клініко-біохімічних порушень стеатогепатиту у вагітних із НАЖХП також показав залежність їх вираження від ступеня ожиріння. Так, у значної частини вагітних із НАЖХП виявили синдром гепатомегалії, який був діагностований у 19,2 % вагітних I групи, у 62,5 % вагітних II групи та у 79,1 % обстежених жінок III групи ($p < 0,05$). Спленомегалія встановлена у 3,8 % пацієнок I групи, 10,4 % вагітних II групи та 25 %

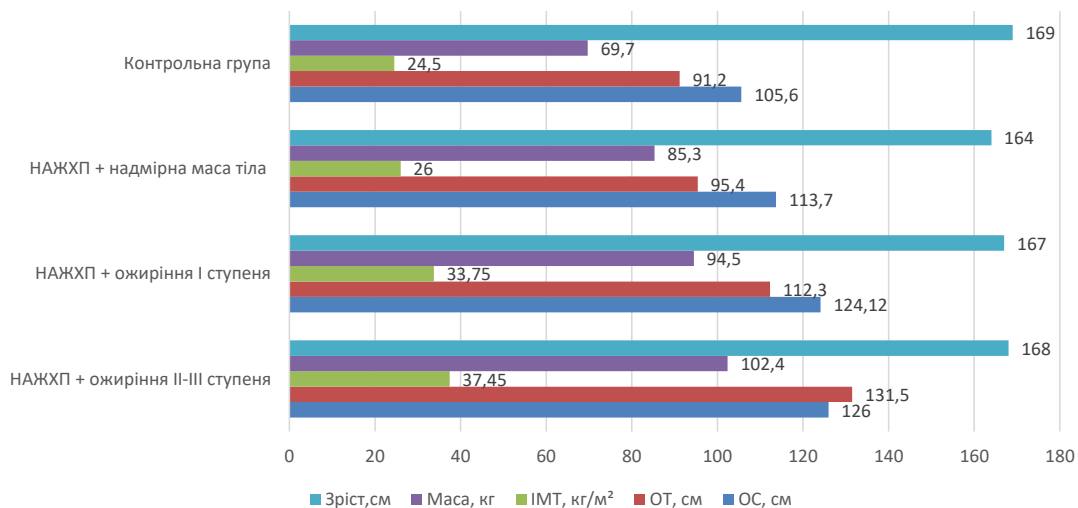


Рис. 1. Дані антропометричного дослідження вагітних із НАЖХП та ожирінням різного ступеня.

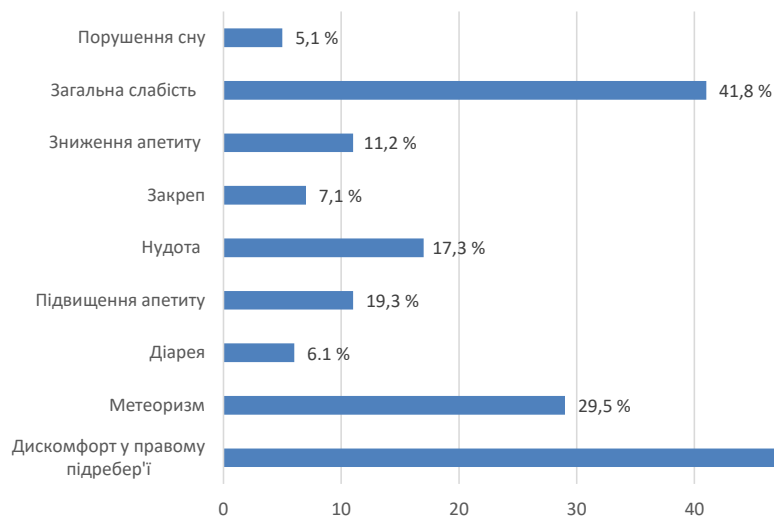


Рис. 2. Частота основних клінічних проявів стеатогепатиту у вагітних із НАЖХП, (%).

вагітних III групи ($p < 0,05$). Цитолітичний синдром виявлено у більшості обстежених жінок II та III груп – 77,0 та 87,5 % пацієнток проти 11,5 % жінок I групи відповідно ($p < 0,05$). Клінічні явища холестатичного синдрому спостерігали в незначній кількості вагітних – лише у 15,3 % пацієнток I групи, 12,5 % вагітних II групи та 16,6 % жінок III групи. Прояви мезенхімально-запального синдрому суттєво залежали від ступеня ожиріння. Виразнішими вони були у III групі і спостерігались у 58,3 % проти 30,7 та 37,5 % жінок I та II груп ($p < 0,05$). У ході дослідження було встановлено, що схожі дані були характерні і для синдрому печінковоклітинної недостатності, що проявлявся набряками гомілок, передньої черевної стінки, рук та обличчя і був виявлений у 7,6 % жінок I групи, 25 % вагітних II групи та у 50 % обстежених вагітних III групи ($p < 0,05$). Зміни забарвлення шкіри та слизових оболонок, що проявлялись наявністю судинних зірочок, жовтяничністю шкіри та склер, серед пацієнток з ожирінням були виявлені, відповідно, у 3,8, 14,6 та 33,3 % жінок I, II та III груп ($p < 0,05$). Порушення толерантності до глюкози спостерігали у 42,3 % вагітних із надмірною масою

тіла, у 68,75 % жінок із помірним ожирінням та у 79,1 % вагітних із вираженим ожирінням ($p < 0,05$). Отримані нами результати зіставні із даними Younossi Z., Hashimoto E., Kutchi I., що підтверджує субклінічний перебіг НАЖХП у вагітних із формуванням стеатозу та стеатогепатиту на фоні ожиріння та може негативно впливати на перебіг вагітності та розвиток гестаційних ускладнень [10, 12, 17, 18].

Звертають на себе увагу результати аналізу сімейного анамнезу. Так, у 19,2 % вагітних I групи, 18,74 % вагітних II групи та 75 % пацієнток III групи вони вказують на наявність у одного з найближчих родичів ожиріння ($p < 0,05$). Водночас, у трьох групах визначено високу частоту дисліпідемії: 53,8 % вагітних I групи, 81 % жінок II групи та 100 % обстежених пацієнток III групи ($p < 0,05$), що є достовірним підтвердженням порушення функціонального стану гепатоцитів та розвитку жирової інфільтрації печінки (табл. 1).

Для встановлення НАСГ у вагітних на тлі ожиріння був застосований неінвазивний метод діагностики ураження печінки – Fibromax. За результатами обстеження крові

Таблиця 1. Частота виникнення основних клініко-біохімічних синдромів стеатогепатиту у вагітних із надмірною масою тіла, з НАСГ та ожирінням I ступеня та з НАСГ із ожирінням II–III ступеня

Синдроми	Надмірна маса тіла I група (n=26)		Ожиріння I ступеня II група (n=48)		Ожиріння II–III ступеня III група (n=24)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Астено-вегетативний	16	61,5	38	79,1	22	91,6
Диспепсія	9	34,6	26	54,1	21	87,5
Дискомфорт/біль в правому підребер'ї	8	30,7	24	50,0	15	62,5
Гепатомегалія	5	19,2	30	62,5	19	79,1
Спленомегалія	1	3,8	5	10,4	6	25,0
Цитоліз	3	11,5	37	77,0	21	87,5
Холестаза	4	15,3	6	12,5	4	16,6
Мезенхімально-запальний	8	30,7	18	37,5	14	58,3
Печінковоклітинна недостатність	2	7,6	12	25,0	12	50,0
Сімейний анамнез, ожиріння	5	19,2	9	18,75	18	75,0
Зміна забарвлення шкіри та слизових оболонок	1	3,8	7	14,6	8	33,3
Порушення толерантності до глюкози	11	42,3	33	68,75	19	79,1
Гіпер-, дисліпідемія	14	53,8	39	81,0	50	100,0

вагітних із НАЖХП та ожирінням шляхом інтегрального Steato-тесту, Ash та NASH тестів виявлено, що у пацієнок усіх груп має місце істотний ступінь стеатозу (табл. 2). За результатами Ash-test, можемо зробити висновки, що стеатоз у вагітних виявлено виключно неалкогольної етіології. За результатами Steato-тесту, найвищий показник спостерігали у жінок III групи, що у 1,38 та 1,2 раза перевищував результати обстежених вагітних I та II груп ($p < 0,05$). Аналогічні результати отримано під час проведення NASH-test: показник вагітних із НАСГ на тлі ожиріння II ступеня перевищив у 1,54 раза отримані дані серед жінок I групи та в 1,11 раза серед пацієнок II групи ($p < 0,05$), що достовірно вказує на прямо пропорційний зв'язок зі збільшенням ІМТ.

Визначення ступеня стеатозу печінки у вагітних за результатами УЗ-стеатометрії проводили за шкалою затухання ультразвукової хвилі, запропонованою M. Sasso et al. і валідизованою за морфологічною шкалою жирової інфільтрації NAS (NAFLD activity score): S0 – ознак стеатозу не виявлено (менше 5 % гепатоцитів із жировою інфільтрацією): від 1,0 до 2,19 дБ/см; S1 – мінімальний ступінь стеатозу (частка гепатоцитів із жировою інфіль-

трацією становить 6–33 %): від 2,20 до 2,29 дБ/см; S2 – помірний стеатоз (частка гепатоцитів із жировою інфільтрацією становить 34–66 %): від 2,30 до 2,90 дБ/см; S3 – виражений стеатоз (частка гепатоцитів із жировою інфільтрацією становить >66 %): >2,90 дБ/см.

Під час проведення еластографії печінки зі стеатометрією серед обстежених жінок II та III груп S0 стадію стеатозу не виявлено. S1 ступінь стеатозу зафіксований у 3,6 та 5,5 раза частіше серед вагітних I групи порівняно з показниками II та III груп вагітних ($p < 0,05$). Частоту S2 у вагітних із НАСГ на фоні ожиріння I ступеня спостерігали вищою у 6 разів, ніж у групі пацієнок із НАСГ та надмірною масою тіла, та у 2,75 раза відповідно до III групи вагітних ($p < 0,05$). S3 ступінь стеатозу виявлено у 70,8 % жінок III групи, що достовірно перевищував показник вагітних II групи у 2 рази ($p < 0,05$) (табл. 3). Отже, у вагітних із НАСГ ступінь стеатозу зростає залежно від підвищення ступеня ожиріння, що створює в майбутньому несприятливі умови перебігу вагітності та пологів.

Вивчення результатів функціональних проб печінки у I триместрі вагітності виявило достовірні зсуви біохімічних

Таблиця 2. Показники Fibromax у вагітних із НАЖХП залежно від ступеня ожиріння ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	Контрольна група (n=26)	НАСГ+ надмірна маса тіла I група (n=26)	НАСГ+ ожиріння I ступеня II група (n=48)	НАСГ+ ожиріння II ступеня III група (n=24)
Steato-test, у. о.	0,17±0,01	0,52±0,01*	0,64±0,01*/**	0,72±0,01*/**/**
Ash-test, у. о.	0,05±0,01	0,07±0,01	0,12±0,01	0,13±0,01
NASH-test, у.о.	0,17±0,01	0,50±0,01*	0,69±0,01*/**	0,77±0,01*/**/**

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,05$); ** – різниця достовірна порівняно з показником I групи ($p < 0,05$); *** – різниця достовірна порівняно з показником II групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Ступінь вираження стеатозу печінки у вагітних із НАСГ залежно від ступеня ожиріння

Ступінь стеатозу	НАСГ+ надмірна маса тіла I група (n=26)		НАСГ+ ожиріння I ступеня II група (n=48)		НАСГ+ ожиріння II ступеня III група (n=24)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
S0	6	23	0	0	0	0
S1	18	69,2	9	18,8	3	12,5
S2	2	7,6	22	45,8	4	16,6
S3	0	0	17	35,4	17	70,8

показників в усіх групах обстежених вагітних, що характеризували порушений функціональний стан печінки. При цьому виявлені порушення та погіршення біохімічних показників, що прямо пропорційно корелювали з ІМТ.

Кореляційний аналіз показав, що підвищення ІМТ призводило до зростання рівня загального холестерину: в групі жінок з ІМТ 25–29,9 кг/м² $r_s = 0,99$; ($p < 0,05$), в групі жінок з ІМТ 30–34,9 кг/м² $r_s = 0,93$; ($p < 0,05$), а в групі вагітних з ІМТ 35,0–39,9 кг/м² $r_s = 0,97$ ($p < 0,05$) (рис. 3).

Також встановлено прямі кореляційні зв'язки ІМТ та тригліцеридів у групах вагітних із НАСГ на тлі надмірної маси тіла та ожиріння: $r_s = 0,89$ у I групі ($p < 0,05$), $r_s = 0,88$ у II групі ($p < 0,05$) та $r_s = 0,93$ у III групі ($p < 0,05$) (рис. 4), що зіставні з результатами досліджень Lao (2020), Sridhar (2014), Mousa (2018) [23, 27, 31].

У групі вагітних із НАСГ з ІМТ 25–29,9 кг/м² виявлено достовірний зворотний зв'язок сильної сили між ІМТ та показником ЛПВЩ ($r_s = -0,88$ при $p < 0,05$) та достовірний

прямий сильної сили кореляційний зв'язок між ІМТ та показником ЛПНЩ ($r_s = 0,88$ при $p < 0,05$) (рис. 5). Серед вагітних з ІМТ 30–34,9 кг/м² спостерігається достовірний зворотний сильної сили кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та показником ЛПВЩ ($r_s = -0,87$ при $p < 0,05$) та достовірний прямий сильної сили кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та показником ЛПНЩ ($r_s = 0,91$ при $p < 0,05$). Аналогічні результати зафіксовані серед обстежених жінок із НАСГ з ІМТ 35–39,9 кг/м²: наявний достовірний зворотний сильної сили кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та показником ЛПВЩ ($r_s = -0,94$ при $p < 0,05$) та достовірний прямий сильної сили кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та показником ЛПНЩ ($r_s = 0,89$ при $p < 0,05$).

Серед вагітних у всіх групах виявлено достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та показником β -ліпопротеїдів ($r_s = 0,53$; $r_s = 0,64$; $r_s = 0,69$ при $p < 0,05$). Між індексом маси тіла та показником

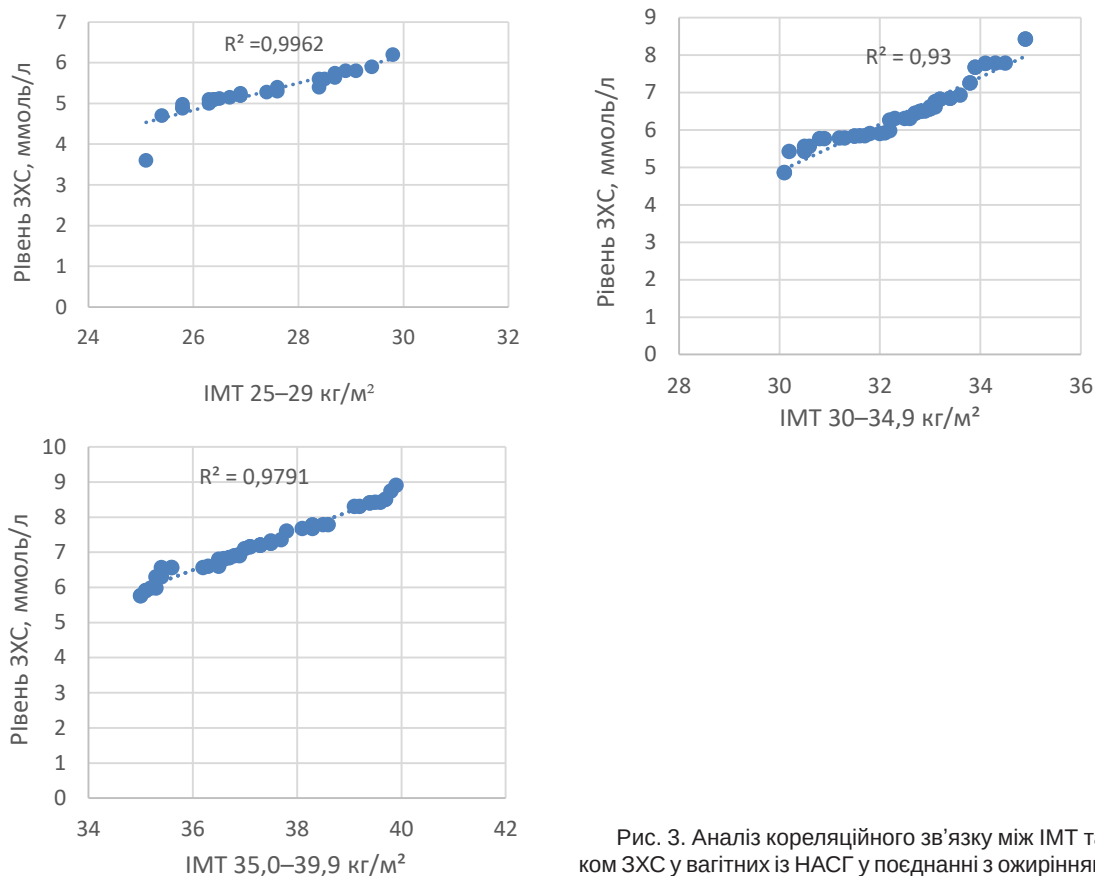


Рис. 3. Аналіз кореляційного зв'язку між ІМТ та показником ЗХС у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням ($p < 0,05$).

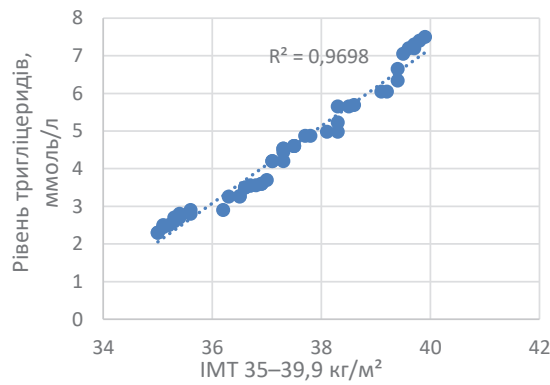
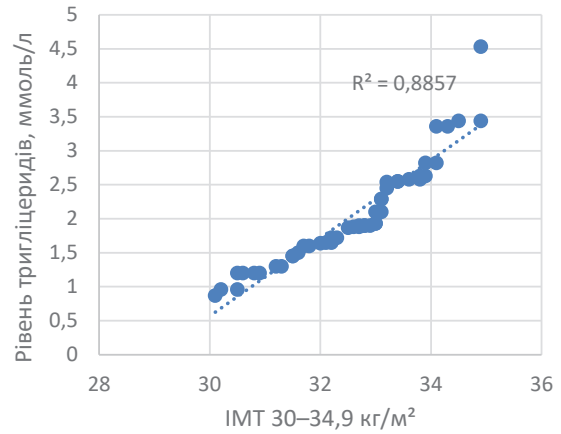
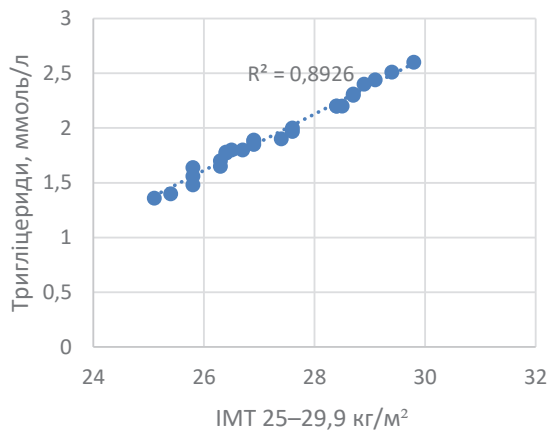


Рис. 4. Аналіз кореляційного зв'язку між ІМТ та показником ТГ у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням ($p < 0,05$).

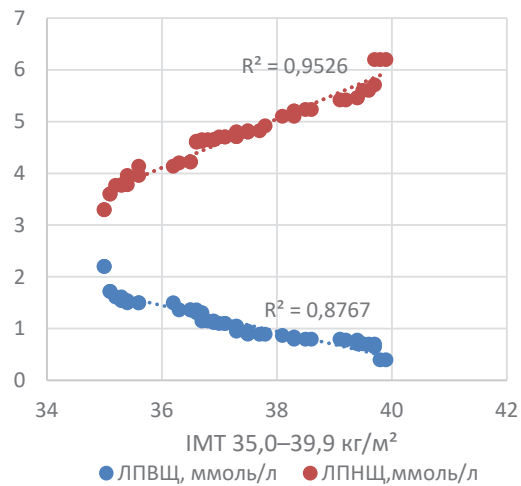
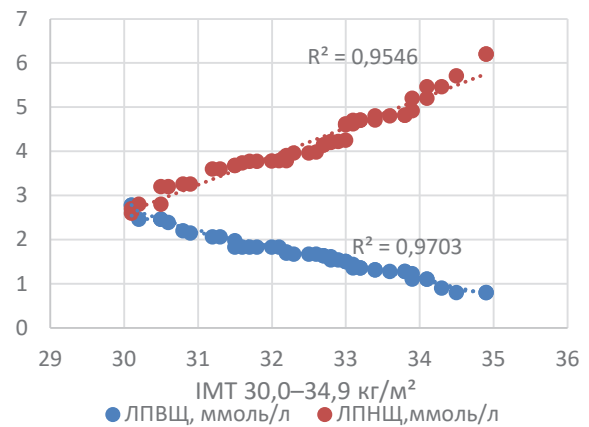
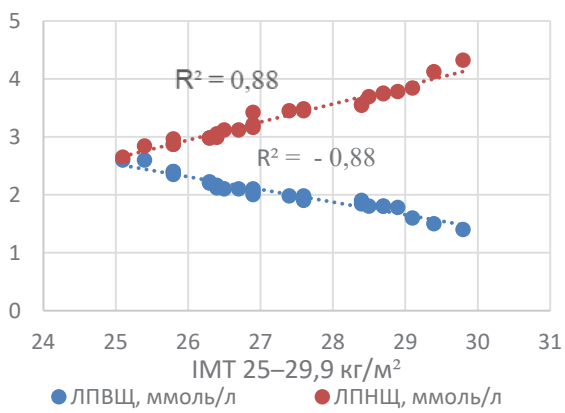


Рис. 5. Аналіз кореляційного зв'язку між ІМТ та показником ЛПВЩ у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням ($p < 0,05$).

аполіпропротеїну А1 в I, II та III групах спостерігаються достовірні прямі сильної сили кореляційні зв'язки ($r_s=0,70$; $r_s=0,72$; $r_s=0,74$ при $p<0,05$). Достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок спостерігали в обстежених вагітних усіх груп між індексом маси тіла та коефіцієнтом атерогенності ($r_s=0,52$, $r_s=0,69$ та $r_s=0,63$ при $p<0,05$). Відмінності між коефіцієнтами кореляції за силою зв'язку у вагітних I, II та III груп свідчать про те, що збільшення ІМТ суттєво впливає на порушення ліпідного обміну.

Таким чином, результати аналізу симптомокомплексу у вагітних із НАЖХП у поєднанні з ожирінням вказують на наявність клінічної картини захворювання, яка залежала від індексу маси тіла, що, очевидно, є доказом того, що окремі клініко-функціональні параметри можуть бути предикторами прогресування НАЖХП. У нашому дослідженні показано, що у вагітних із НАЖХП виявили лабораторно-функціональні зміни вже при ожирінні I ступеня, що вказує на те, що більшість клінічних та лабораторних показників можуть розглядатись як ранні маркери розвитку та прогресування стеатогепатиту у вагітних із ожирінням.

ВИСНОВКИ. 1. У вагітних жінок із НАЖХП спостерігається виражена маніфестація клінічних проявів НАЖХП. При зростанні ІМТ клінічні прояви НАЖХП виявлені частіше з переважанням астено-вегетативного, диспептичного

та больового синдромів. У групі вагітних із надмірною масою тіла симптоми астено-вегетативного синдрому склали 61,5 %, у групі жінок з ожирінням I ступеня – 79,1 % та 91,6 % пацієнток у групі пацієнток з ожирінням II–III ступеня; прояви диспепсії – 34,6 % жінок I групи, 54,1 % вагітних II групи та 87,5 % пацієнток III групи, відчуття важкості або помірну болючість у правому підребер'ї спостерігали у 30,7 % жінок I групи, у 50 % жінок II групи та у 62,5 % жінок III групи ($p<0,05$).

2. У вагітних із НАЖХП за результатами методів неінвазивної діагностики печінки ступінь стеатозу зростає залежно від підвищення ступеня ожиріння, що створює в майбутньому несприятливі умови перебігу вагітності та пологів.

3. Аналіз кореляційного зв'язку між показниками ліпідограми в обстежених вагітних із надмірною масою тіла, ожирінням I ступеня та ожирінням II–III ступеня встановив залежність між ними, що характеризує функціональний стан печінки й ожиріння та може розглядатись як ранній прогностичний критерій розвитку стеатогепатиту у вагітних.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Отримані нами результати потребують адекватної розробки програми для своєчасного попередження акушерських і перинатальних ускладнень та їх корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Hershman M. Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes / M. Hershman, R. Mei, T. Kushner // *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. – 2019. – Vol. 15 (4). – P. 221–228.
- Неалкогольна жирова хвороба печінки як новий компонент метаболічного синдрому у світлі сучасних методів діагностики / Н. В. Денисов, В. Б. Гриневич, Є. В. Чернецова [та ін.] // *Вісник Північно-Західного державного медичного університету ім. Мечникова*. – 2017. – Вип. 9 (1). – С. 34–41.
- Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies: observational study / D. Jain, R. Khuteta, V. Chaturvedi, S. Khuteta // *Obstet. Gynaecol. India*. – 2012. – Vol. 62 (4). – P. 429–431.
- Polyzos S. A. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics / S. A. Polyzos, J. Kountouras, C. S. Mantzoros // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 9 (2). – P. 82–97.
- Malprogramming of hepatic lipid metabolism due to excessive early cholesterol exposure in adult progeny / J. H. Dumolt, R. W. Browne, M. S. Patel, T. C. Rideout // *Mol. Nutr. Food Res*. – 2019. – Vol. 63 (2). – e1800563. DOI: 10.1002/mnfr.201800563.
- Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among obese pregnant women / I. O. Makarov, E. I. Borovkov, R. D. Kazakov // *Obstet. Gynecol. Reprod*. – 2012. – Vol. 6 (4). – P. 18–21.
- Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384 (9945). – P. 766–781.
- Obesity and women's health: an evidence-based review / T. Kulie, A. Slattengren, J. JackieRedmer [et al.] // *J. Am. Board Fam. Med*. – 2011. – Vol. 24 (1). – P. 75–85.
- Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study / E. Vilar-Gomez, L. Calzadilla-Bertot, V. Wai-Sun Wong [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155 (2). – P. 443–457.
- Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif [et al.] // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 64 (1). – P. 73–84.
- The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // *Ann. Intern. Med*. – 2005. – Vol. 143 (10). – P. 722–728.
- Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates / Z. Younossi, M. Stepanova, J. P. Ong [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2019. – Vol. 17 (4). – P. 748–755.
- Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study / A. M. Allen, T. M. Therneau, J. J. Larson [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67 (5). – P. 1726–1736.
- Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in young adults in the United States / I. Doycheva, D. Issa, K. D. Watt [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 52 (4). – P. 339–346.
- Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени / П. О. Богомолов, Г. В. Цодиков // *Consilium medicum*. – 2006. – № 1. – С. 7–8.

16. Farrell G. C. The liver and the waistline: Fifty years of growth / G. C. Farrell // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24 (3). – P. 105–118.
17. Kutchi I. Maternal obesity and pregnancy outcome: in perspective of new asian indian guidelines / I. Kutchi, P. Chellammal, A. Akila // *J. Obstet. Gynecol. India.* – 2020. – Vol. 70 (2). – P. 138–144.
18. Hashimoto E. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH / E. Hashimoto, M. Tanai, K. Tokushige // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28 (4). – P. 64–70.
19. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances / M. Noureddin, A. Vipani, C. Bresee [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113 (11). – P. 1649–1659.
20. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67 (1). – P. 328–357.
21. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes / M. Sarkar, J. Grab, J. L. Dodge [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73 (3). – P. 516–522.
22. From pregnant women to infants: Non-alcoholic fatty liver disease is a poor inheritance / A. Mosca, N. Panera, G. Maggiore, A. Alisi // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73 (6). – P. 1590–1592.
23. Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease / T. T. Lao // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – Vol. 68. – P. 2–11.
24. Plasma levels of alanine aminotransferase in the first trimester identify high risk Chinese women for gestational diabetes / J. Leng, C. Zhang, P. N. Wang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – 27291. DOI: 10.1038/srep27291.
25. Vernon G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi // *Aliment. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 34 (3). – P. 274–285.
26. James O. F. W. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis / O. F. W. James ; in Leuschner U., James O. F. W., Dancygier H., eds. // *Steatohepatitis (NASH and ASH).* – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – P. 34–39.
27. Pregravid liver enzyme levels and risk of gestational diabetes mellitus during a subsequent pregnancy / S. B. Sridhar, F. Xu, J. Darbinian [et al.] // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37 (7). – P. 1878–1884.
28. Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease / N. Sattar, E. Forrest, D. Preiss // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – g4596.
29. Rinella M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and impact on world health / M. Rinella, M. Charlton // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 64 (1). – P. 19–22.
30. Asimuakopoulos G. Pregnancy and liver disease / G. Asimuakopoulos // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2006. – Vol. 110 (2). – P. 326–333.
31. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy / N. Mousa, A. Abdel-Razik, M. Shams [et al.] // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2018. – Vol. 75 (4). – P. 197–199.

REFERENCES

1. Hershman, M., Mei, R., & Kushner, T. (2019). Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes. *Gastroenterol. Hepatol. (N Y).*, 15 (4), 221-228.
2. Denisov, N., Grinevich, V., Chernetcova, E., Kornouchova, L., Kravchuk, U., Partsernyak, S., & Mironenko, A. (2017). Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky yak novyi komponent metabolichnoho syndromu u svitli suchasnykh metodiv diahnostryky [Non-alcoholic fatty liver disease as a new component of the metabolic syndrome in the light of modern methods of diagnosis]. *Visnyk Pivnichno-Zakhidnoho derzhavnoho medychnoho universytetu im. Mechnykova – Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*, 9, 34-41. DOI: 10.17816/mechnikov20179134-41 [in Ukrainian].
3. Jain, D., Khuteta, R., Chaturvedi, V., & Khuteta, S. (2012). Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies: observational study. *J. Obstet. Gynaecol. India*, 62 (4), 429-431. DOI: 10.1007/s13224-012-0225-x.
4. Polyzos, S.A, Kountouras, J., & Mantzoros, C.S. (2019). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*, 9 (2), 82-97. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.
5. Dumolt, J.H., Browne, R.W., Patel, M.S., & Rideout, T.C. (2019). Malprogramming of hepatic lipid metabolism due to excessive early cholesterol exposure in adult progeny. *Mol. Nutr. Food Res.*, 63 (2), e1800563. DOI: 10.1002/mnfr.201800563
6. Makarov, I.O., Borovkov, E.I., & Kazakov, R.D. (2012). Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among obese pregnant women. *Obstet. Gynecol. Reprod.*, 6 (4), 18-21.
7. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ..., & Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.*, 384 (9945), 766-781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
8. Kulie, T., Slattengren, A., JackieRedmer, J., Counts, H., Eglash, A., & Schragger, S. (2011). Obesity and women's health: an evidence-based review. *J. Am. Board Fam. Med.*, 24 (1), 75-85. DOI: 10.3122/jabfm.2011.01.100076.
9. Vilar-Gomez, E., Calzadilla Bertot, L., Wai-Sun Wong, V., Castellanos, M., Aller-de la Fuente, R., Metwally, M., ..., & Romero-Gomez, M. (2018). Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multinational cohort study. *Gastroenterology*, 155 (2), 443-457. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.034.
10. Younossi, Z.M, Koenig, A.B, Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64 (1), 73-84. DOI: 10.1002/hep.2843.

11. Hamaguchi, M., Kojima, T., Takeda, N., Nakagawa, T., Taniguchi, H., Fujii, K., ..., & Ida, K. (2005). The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Intern. Med.*, 143 (10), 722-728. DOI: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009.
12. Younossi, Z., Stepanova, M., Ong, J.P., Jacobson, I.M., Bugianesi, E., Duseja, A., ..., & Afendy, A. (2019). Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 17 (4), 748-755. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.057.
13. Allen, A.M., Therneau, T.M., Larson, J.J., Coward, A., Somers, V.K., & Kamath, P.S. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology*, 67 (5), 1726-1736. DOI: 10.1002/hep.29546.
14. Doycheva, I., Issa, D., Watt, K.D., Lopez, R., Rifai, G., & Alkhoury, N. (2018). Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in young adults in the United States. *J. Clin. Gastroenterol.*, 52 (4), 339-346. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000925.
15. Bogomolov, P.O., & Tsodikov, G.V. (2006). Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni [Non-alcoholic fatty liver disease]. *Consilium Medicum*, 1, 7-8 [in Russian].
16. Farrell, G.C. (2009). The liver and the waistline: Fifty years of growth. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 24 (3), 105-118. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06080.
17. Kutchi, I., Chellammal, P., & Akila, A. (2020). Maternal obesity and pregnancy outcome: in perspective of new asian indian guidelines. *J. Obstet. Gynecol. India.*, 70 (2), 138-144. DOI: 10.1007/s13224-019-01301-8.
18. Hashimoto, E., Taniai, M., & Tokushige, K. (2013). Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 28 (4), 64-70. DOI: 10.1111/jgh.12271.
19. Noureddin, M., Vipani, A., Bresee, C., Todo, T., Kim I. K., & Alkhoury, N. (2018). NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am. J. Gastroenterol.*, 113 (11), 1649-1659. DOI: 10.1038/s41395-018-0088-6.
20. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, 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. DOI: 10.1002/hep.29367.
21. Sarkar, M., Grab, J., Dodge, J.L., Gunderson, E.P., Rubin, J., Irani, R.A., ..., & Terrault, N. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J. Hepatol.*, 73 (3), 516-522. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.049.
22. Mosca, A., Panera, N., Maggiore, G., & Alisi, A. (2020). From pregnant women to infants: Non-alcoholic fatty liver disease is a poor inheritance. *J. Hepatol.*, 73 (6), 1590-1592. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.043.
23. Lao, T.T. (2020). Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 68, 2-11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.011.
24. Leng, J., Zhang, C., Wang, P., Li, N., Li, W., & Liu, H. (2016). Plasma levels of alanine aminotransferase in the first trimester identify high risk Chinese women for gestational diabetes. *Sci. Rep.*, 6, 27291. DOI: 10.1038/srep27291.
25. Vernon, G., Baranova, A., & Younossi, Z.M. (2011). Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 34 (3), 274-285. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
26. Leuschner, U., James, O.F.W., & Dancygier, H. (Eds.). (2001). *Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. Steatohepatitis (NASH and ASH)*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
27. Sridhar, S.B., Xu, F., Darbinian, J., Quesenberry, C.P., Ferrara, A., & Hederson, M. M. (2014). Pregravid liver enzyme levels and risk of gestational diabetes mellitus during a subsequent pregnancy. *Diabetes Care*, 37 (7), 1878-1884. DOI: 10.2337/dc13-2229.
28. Sattar, N., Forrest, E., & Preiss, D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease. *Br. Med. J.*, 349, g4596. DOI: 10.1136/bmj.g4596.
29. Rinella, M., & Charlton, M. (2016). The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and impact on world health. *Hepatology*, 64 (1), 19-22. DOI: 10.1002/hep.28524.
30. Asimuakopoulos, G. (2006). Pregnancy and liver disease. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 110 (2), 326-333.
31. Mousa, N., Abdel-Razik, A., Shams, M., Sheta, T., Zakaria, S., Shabana, W., ..., & Eldars, W. (2018). Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy. *Br. J. Biomed. Sci.*, 75 (4), 197-199. DOI: 10.1080/09674845.2018.1492205.

Отримано 23.09.21

Прийнято до друку 22.10.21

Електронна адреса для листування: bahni@tdmu.edu.ua