

УДК 618.5-089:616.36-003.826:616-056.52
DOI 10.11603/24116-4944.2022.2.13482

©Л. В. Багній

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

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ У ЖІНОК З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ РІЗНОГО СТУПЕНЯ

Мета дослідження – оцінити клінічний перебіг пологів у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня.

Матеріали та методи. Було обстежено 98 вагітних жінок з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням. До контрольної групи ввійшли 30 практично здорових вагітних. Усіх вагітних поділили на 3 групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ): ІА група – 26 вагітних з ІМТ 25,0–29,9 кг/м²; ІВ група – 48 вагітних з ІМТ 30,0–34,9 кг/м²; ІС група – 24 вагітних з ІМТ 35,0–39,9 кг/м². Для оцінки наявності й ступеня вираження стеатозу і стеатогепатиту проводили еластографію печінки зі стеатометрією та неінвазивний тест NASH-FibroTest.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час аналізу перебігу пологової діяльності передчасні пологи спостерігали в ІА групі в 1,7 раза, в ІВ групі – у 2,5 раза, в ІС групі – у 3,1 раза частіше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), первинна слабкість пологової діяльності виникала в ІА групі в 1,1 раза, в ІВ групі – у 3,1 раза, в ІС групі – у 3,7 раза частіше, ніж у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Післяпологова кровотеча розвивалася в пацієнок ІА групи у 2,3 раза, ІВ групи – у 3,7 раза, ІС групи – в 5,0 разів більше, ніж у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), а клінічно вузький таз діагностували в жінок з надмірною масою тіла у 3,8 раза, у вагітних з ожирінням І ступеня – у 6,2 раза, в пацієнок з ожирінням II–III ступенів – у 8,3 раза частіше проти контрольної групи ($p < 0,05$).

Висновки. Клінічний перебіг пологів у роділь з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння супроводжується достовірно вищою частотою розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, що позитивно корелюють із зростанням ІМТ та вказують на вагомість неалкогольного стеатогепатиту під час вагітності.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит; ожиріння; ускладнення пологів; неінвазивна діагностика.

L. V. Bahniy

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

CLINICAL COURSE OF LABOUR IN WOMEN WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AGAINST THE BACKGROUND OF OBESITY OF VARIOUS DEGREES

The aim of the study – to evaluate the clinical course of delivery in women with non-alcoholic steatohepatitis against the background of obesity of various degrees.

Materials and Methods. We examined 98 pregnant women with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in combination with obesity. The control group consisted of 30 practically healthy pregnant women. All pregnant women are divided into 3 groups depending on the body mass index (BMI): IA group – 26 patients with a BMI of 25–29.9 kg/m², IB group – 48 pregnant women with a BMI of 30–34.9 kg/m², IC group – 24 pregnant women with a BMI of 35–39.9 kg/m². To assess the presence and severity of steatosis and steatohepatitis, liver elastography with steatometry and the non-invasive test NASH-FibroTest were performed.

Results and Discussion. During the analysis of the course of childbirth, preterm labour was observed in the IA group 1.7 times, in the IB group 2.5 times, in the IC group 3.1 times more often than in the control group ($p < 0.05$), primary labor weakness occurred 1.1 times more often in the IA group, 3.1 times in the IB group, and 3.7 times more often in the IC group than in the control pregnant group ($p < 0.05$). Postpartum bleeding developed in patients of group IA 2.3 times, group IB – 3.7 times, and group IC – 5.0 times more than in pregnant control groups ($p < 0.05$), and a clinically narrow pelvis was diagnosed in women with increased body weight 3.8 times more often, in pregnant women with obesity of the first degree 6.2 times, and in patients with obesity of the II–III degree 8.3 times more often than in the control group ($p < 0.05$).

Conclusions. The clinical course of delivery in a parturient with NASH on the background of obesity is accompanied by a significantly higher frequency of obstetric and perinatal complications, which are positively correlated with BMI growth and indicate the severity of NASH during pregnancy.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis; obesity; labour complications; non-invasive diagnostics.

ВСТУП. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з найпоширеніших хвороб гепатобіліарної системи та являє собою широкий спектр патологічних станів – від простого стеатозу з накопиченням ліпідів у паренхімі печінки з вмістом жиру, що перевищує 5 % об'єму печінки, до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), який характеризується хронічним запаленням і фіброзом, що прогресує до цирозу і гепатоцелюлярної карциноми [1–3]. Згідно з рекомендаціями EASL-EASD-

EASO, частота НАЖХП серед дорослого населення становить від 17 до 46 % [1]. В Україні, за даними дослідження STEPS (2019), в жінок репродуктивного віку це захворювання виявлено у 24,8 % населення, що відповідає поширеності таких хвороб, як ожиріння, метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, наявність яких значно ускладнює перебіг вагітності та збільшує ризик розвитку акушерських і перинатальних ускладнень [4]. Окремі науковці довели взаємозв'язок патогенетичних механізмів

у розвитку та прогресуванні НАЖХП на стадії НАСГ під час вагітності з ожирінням, оскільки наявність порушень обміну ліпідів підсилює запальну реакцію в організмі та значно ускладнює перебіг гестації на стадіях стеатозу та стеатогепатиту [5, 6].

У дослідженнях N. Mousa та ін. (2018) і S. M. Lee та ін. (2019) встановлено, що ожиріння і підтверджена НАЖХП у вагітних на 10–14 тижнях гестації слугують основою для розвитку прееклампсії [7, 8]. Водночас M. Ram (2020) вказує на прямий кореляційний зв'язок зростання індексу маси тіла (ІМТ) та збільшення частоти розвитку індукції пологової діяльності, післяпологових кровотеч, операцій кесаревого розтину, передчасних пологів у термін <32 тижнів [9].

Нові дані свідчать про те, що материнське харчування та ожиріння відіграють ключову роль у розвитку метаболічного синдрому, інсулінорезистентності та НАЖХП у нащадків [10–12]. До 32 % жінок репродуктивного віку страждають від НАЖХП на тлі ожиріння, що, ймовірно, сприяє розвитку макросомії плода та появі надмірної маси тіла й ожиріння в дитячому віці. Згідно з результатами дослідження I. Melchor, збільшення індексу маси тіла у вагітних з НАЖХП сприяє ризику виникнення таких перинатальних ускладнень, як затримка росту плода, мала маса тіла при народженні, дистрес плода та розвиток метаболічних порушень печінки у новонароджених [13]. M. Hershman та ін. (2019) наголошують у своїй роботі: НАЖХП у немовлят починається ще внутрішньоутробно, про що свідчить зростання до 68 % вмісту внутрішньопечінкових ліпідів у цих новонароджених [14]. Крім того, відповідно до результатів аналізу Американського коледжу акушерів-гінекологів (ACOG) (2015), порушення функціонального стану печінки та ліпідного обміну у вагітних негативно впливають на внутрішньоматкове середовище, оскільки у матерій з ожирінням спостерігають підвищений ризик розвитку синдрому затримки росту плода або народження дитини масою понад 4500 г [15–18]. У свою чергу, при надмірному збільшенні внутрішньоутробної маси плода підвищується ризик виникнення дистосії плечиків під час пологів, що є причиною високої травматизації або інтранатальної загибелі плода, а також післяпологових кровотеч та материнського травматизму [19–21].

Наведені вище дані обґрунтовують своєчасне консультування пацієнток з надмірною масою тіла, моніторинг жінок з НАЖХП під час вагітності та призначення комплексної програми лікування, що можуть сприяти профілактиці розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити клінічний перебіг пологів у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У ході дослідження обстежено 128 вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з ожирінням, які перебували на стаціонарному лікуванні та народжували в Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі «Мати і дитина» та сформували основну і контрольну групи. Основну групу становили 98 вагітних з НАЖХП на стадії НАСГ на тлі ожиріння різного ступеня, яких поділили на 3 групи залежно від індексу маси тіла. З них до ІА групи ввійшли

26 вагітних з ІМТ 25,0–29,9 кг/м², до ІВ групи – 48 вагітних з ІМТ 30,0–34,9 кг/м², до ІС групи – 24 вагітних з ІМТ 35,0–39,9 кг/м². Контрольну групу становили 30 практично здорових жінок. Вік обстежених коливався від 21 до 35 років.

Дослідження проводили в період з 2019 до 2021 р. на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради (Україна). Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України ухвалив дослідження 29 жовтня 2019 р. (протокол засідання № 14). Дослідження було проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації 1975 р. в редакції у 2008 р. (5), а також національного законодавства.

Діагноз НАСГ та ожиріння встановлено згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO Global Guideline Obesity, 2013), стандартизованими протоколами діагностики і лікування хвороб органів травлення відповідно до наказу МОЗ України від 06 листопада 2014 р. № 826, 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 згідно з рекомендаціями EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [1, 4].

Вагітні, залучені в дослідження, не зловживали алкоголем, у них не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, аутоімунних, спадкових захворювань печінки. Індекс маси тіла визначали за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}).$$

Критеріями виключення були: цукровий діабет 1 та 2 типів, наявність ознак гострого інфекційного процесу, вірусні гепатити, хронічні порушення шлунково-кишкового тракту. Всі пацієнтки після проведення роз'яснювальної співбесіди підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для оцінки наявності й ступеня вираження стеатозу проводили еластографію печінки зі стеатометрією (система ультразвукової діагностики IU22×MATRIX, Phillips Ultrasound, США) та неінвазивний діагностичний тест NASH-FibroTest (лабораторія BioPredictive, Франція), виконували комплексну оцінку морфологічних змін гепатоцитів. Забір крові здійснювали вранці натще з ліктьової вени для визначення таких показників, як: альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1, загальний білірубін, гамма-глутамілтрансфераза, аланін- та аспартатамінотрансфераза, глюкоза, загальний холестерин, тригліцериди з урахуванням ІМТ, віку жінки. Результати тесту графічно оцінювали за 3 шкалами: наявності фіброзу (шкала FibroTest), наявності жирового гепатозу (шкала SteatoTest) і наявності неалкогольного стеатогепатиту (шкала NashTest).

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму «IBM SPSS Statistics». Кількісні показники наведено у вигляді середнього арифметичного значення і стандартної похибки середнього ($M \pm m$). Для порівняння середніх показників у всіх підгрупах використовували парний t-критерій Стьюдента й однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, а при нерівно-

мірності розподілу застосовували непараметричний критерій Манна – Уїтні. Для оцінки взаємозв'язку між ознаками проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s). При оцінці 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 ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Для встановлення діагнозу НАСГ у вагітних на тлі ожиріння було застосовано неінвазивний метод діагностики ураження печінки – NASH-FibroTest. За результатами дослідження крові вагітних з НАЖХП та ожирінням шляхом проведення інтегрального FibroTest, SteatoTest, AshTest та NashTest, у пацієнток усіх груп визначено істотний ступінь стеатозу (табл. 1). За результатами AshTest можемо зробити висновок, що у вагітних виявлено стеатоз виключно неалкогольної етіології. За результатами SteatoTest, найбільший показник спостерігали в жінок ІС групи, він у 4,23, 1,38 та 1,2 рази перевищував результати обстежених вагітних контрольної групи, ІА й ІВ груп ($p < 0,01$). Аналогічні результати отримано під час проведення NashTest: показник вагітних з НАСГ на тлі ожиріння ІІ ступеня перевищив у 4,52 рази отримані дані серед здорових жінок, у 1,54 рази – серед жінок ІА групи та в 1,11 рази – серед пацієнток ІВ групи ($p < 0,01$), на що достовірно вказує дуже сильний прямо пропорційний кореляційний зв'язок між зростанням ступеня НАСГ та збільшенням показника ІМТ ($r_s = 0,98$ при $p < 0,001$).

Під час проведення еластографії печінки зі стеатометрією серед обстежених жінок ІВ та ІС груп ступеня

стеатозу S0 не виявлено. Ступінь стеатозу S1 фіксували в 3,6 і 5,5 рази частіше серед вагітних ІА групи порівняно з показниками пацієнток ІВ та ІС груп ($p < 0,001$). Ступінь стеатозу S2 у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння І ступеня спостерігали в 6 разів частіше, ніж у групі пацієнток з НАСГ і надмірною масою тіла, та у 2,75 рази відповідно до групи вагітних з НАСГ та ожирінням ІІ ступеня ($p < 0,001$). Ступінь стеатозу S3 виявлено в 70,8 % жінок ІС групи, він достовірно перевищував показник вагітних ІВ групи у 2 рази ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 1). Отже, у вагітних з НАСГ ступінь стеатозу зростає залежно від підвищення ступеня ожиріння, що створить у майбутньому несприятливі умови перебігу вагітності та пологів.

Розподіл обстежених вагітних за ступенем неалкогольного стеатогепатиту відповідно до NashTest, згідно з отриманими результатами наведено в таблиці 3 та на рисунку 2. Ми встановили, що в жінок з НАСГ та ожирінням І–ІІ ступенів обох груп порівняння не було діагностовано ступеня неалкогольного стеатогепатиту N0. Ступінь N1 зафіксували в 61,6 % пацієнток з надмірною масою тіла проти 27,1 % жінок у групі з поєднаним ожирінням І ступеня та 20,8 % вагітних з ожирінням ІІ ступеня ($p < 0,01$). Частота ступеня N2 становила 19,2 % серед пацієнток ІА групи проти 56,3 % вагітних ІВ групи та 33,3 % пацієнток ІС групи ($p < 0,01$). Ступінь N3 виявлено в 45,9 % вагітних з НАСГ та ожирінням ІІ ступеня, він перевищував показник групи пацієнток з НАСГ та ожирінням І ступеня (16,6 %) у 2,3 рази ($p < 0,01$). Серед вагітних з НАСГ та надмірною масою тіла цього ступеня не було зафіксовано ($p < 0,01$). Таким чином, коморбідність з ожирінням сприяла зростанню частоти ступенів N2 та N3 у пацієнток з НАСГ ($p < 0,01$).

Таблиця 1. Показники NASH-FibroTest у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від ступеня ожиріння (M±m)

Тест	Контрольна група (n=30)	НАСГ+надмірна маса тіла		
		ІА (n=26)	ІВ (n=48)	ІС (n=24)
FibroTest, у. о.	0,14±0,01	0,22±0,01*	0,38±0,01*,**	0,51±0,01*,**,***
SteatoTest, у. о.	0,17±0,01	0,52±0,01*	0,64±0,01*,**	0,72±0,01*,**,***
NashTest, у. о.	0,17±0,01	0,47±0,01*	0,69±0,01*,**	0,77±0,01*,**,***
AshTest, cu.	0,05±0,01	0,07±0,01	0,12±0,01	0,13±0,01

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

Таблиця 2. Ступінь вираження стеатозу печінки у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом залежно від ступеня ожиріння (за показником SteatoTest), n (%)

Ступінь стеатозу	НАСГ+надмірна маса тіла		
	ІА (n=26)	ІВ (n=48)	ІС (n=24)
S0	6 (23)	0	0
S1	18 (69,2)	9 (18,8)*	3 (12,5)*,**
S2	2 (7,6)	22 (45,8)*	4 (16,6)*,**
S3	0	17 (35,4)	17 (70,8)*,**

Примітка. Тут і в таблиці 3: * – різниця достовірна порівняно з показником ІА групи ($p < 0,01$); ** – різниця достовірна порівняно з показником ІВ групи ($p < 0,01$).

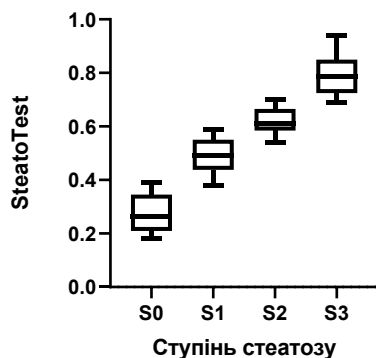


Рис. 1. Графік Вохplot для оцінки ступеня стеатозу за результатами SteatoTest, M+95 % CI.

Таблиця 3. Ступінь вираження неалкогольного стеатогепатиту у вагітних з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки та ожирінням (за показником NashTest), n (%)

Ступінь НАСГ	НАСГ+надмірна маса тіла	НАСГ+ожиріння I ступеня	НАСГ+ожиріння II ступеня
	IA (n=26)	IB (n=48)	IC (n=24)
N0	5 (19,2)	0	0
N1	16 (61,6)	13 (27,1)*	5 (20,8)*,**
N2	5 (19,2)	27 (56,3)*	8 (33,3)*,**
N3	0	8 (16,6)	11 (45,9)*,**

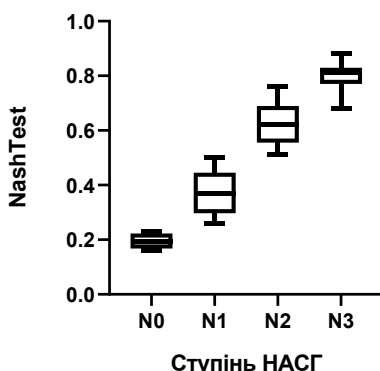


Рис. 2. Графік Вохplot для оцінки ступеня неалкогольного стеатогепатиту за результатами NashTest, M+95 % CI.

Для визначення діагностичної значущості SteatoTest ми використали ROC-аналіз, згідно з яким зростання цього показника є ефективним маркером стеатозу при неалкогольному стеатогепатиті, за умов якого ROC для SteatoTest становив 0,95 (95 % ДІ 0,90–1,0; $p < 0,001$) (рис. 3). Порогове значення для SteatoTest, при підвищенні якого було діагностовано НАСГ, розраховано на рівні $>0,65$, а чутливість, специфічність, PPV та NPV становили, відповідно, 94,7, 100, 100 і 93,4 %.

Жорсткість паренхіми печінки за даними зсувної хвилі при виконанні еластографії в 10 вагітних IA групи (38,5 %), 7 жінок IB групи (14,6 %) та 1 пацієнтки IC групи (4,2 %) відповідала ступеню фіброзу F0. У 15 вагітних IA групи (57,7 %), 31 жінки IB групи (64,6 %), 14 пацієнток IC групи (58,3 %) спостерігали ступінь F1. В 1 вагітній IA групи (3,8 %), 10 жінок IB групи (20,8 %) та 9 пацієнток IC групи (37,5 %) діагностовано ступінь F2. Ступенів F3 та F4 серед пацієнток обстежуваних груп не було виявлено (табл. 4, рис. 4).

Встановлено, що тривалість пологів через природні пологові шляхи серед жінок клінічних груп істотно не відрізнялася ($p > 0,05$). При аналізі перебігу пологів у вагітних обстежуваних клінічних груп найбільшу частоту акушерських ускладнень спостерігали в пацієнток з НАСГ на тлі ожиріння II ступеня: передчасні пологи були в кожній п'ятій жінки (ВШ=3,68; ДІ 95 % [0,64–20,99]), індукцію пологів проводили кожній третій вагітній (ВШ=3,70; ДІ 95 % [0,84–16,31]), первинну слабкість пологової діяльності зафіксовано в кожній восьмій пацієнтки (ВШ=4,14; ДІ 95 % [0,40–42,65]). Згідно з отриманими результатами, післяпологову кровотечу виявлено в кожній шостій жінки (ВШ=6,10; ДІ 95 % [0,63–58,88]) (рис. 5).

При порівнянні об'ємів крововтрати під час пологів через природні пологові шляхи ми виявили тенденцію до збільшення ступеня крововтрати серед вагітних з НАСГ на тлі ожиріння різного ступеня (рис. 6). Так, у IA групі середній об'єм крововтрати становив $(320,65 \pm 5,23)$ мл,

SteatoTest ROC для поширення стеатозу

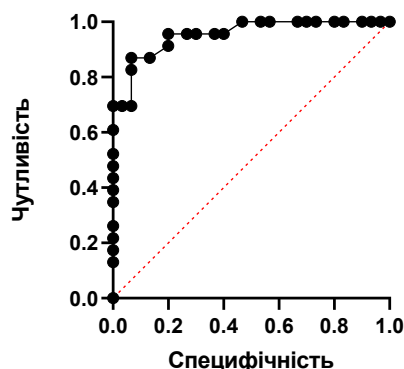


Рис. 3. ROC-аналіз SteatoTest для визначення прогресування стеатозу печінки.

Таблиця 4. Ступені фіброзу печінки у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом залежно від ступеня ожиріння за шкалою METAVIR

Ступінь фіброзу	НАСГ+надмірна маса тіла, n (%)	НАСГ+ожиріння I ступеня, n (%)	НАСГ+ожиріння II ступеня, n (%)	ВШ	95 % ДІ
	IA (n=26)	IB (n=48)	IC (n=24)		
F0	10 (38,5)	7 (14,6)	1 (4,2)	0,07	0,01–0,68
F1	15 (57,7)	31 (64,6)	14 (58,3)	1,02	0,31–3,38
F2	1 (3,8)	10 (20,8)	9 (37,5)	13,53	1,51–120,85
F3	0	0	0	0	0
F4	0	0	0	0	0

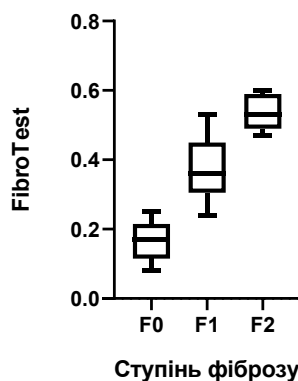


Рис. 4. Графік Boxplot для оцінки ступеня фіброзу за шкалою METAVIR за результатами FibroTest, M+95 % CI.

у ІВ групі – (334,60±7,58) мл, а у ІС групі – (385,47±9,74) мл проти (257,83±6,13) мл у жінок контрольної групи (p<0,001). Встановлено пряму сильну кореляцію між зростанням ІМТ у вагітних та збільшенням об'єму крововтрати під час пологів ($r_s=0,94$, p<0,001).

Ми також встановили, що частота проведення лікарських втручань значно вища у групах пацієнток з НАСГ у поєднанні з ожирінням. Зокрема, частота виконання амніотомії у ІА групі становила 20 %, у ІВ групі – 23 %, а у ІС групі – 33,3 % проти 20 % жінок контрольної групи (ВШ=1,52; ДІ 95 % [0,56–4,12]). Пологи під епідуральною аналгезією проводили в 42,3 % вагітних ІА групи, 50 % жінок ІВ групи, 58,3 % пацієнток ІС групи проти 36,6 % обстежених жінок контрольної групи (ВШ=1,72; ДІ 95 %

[0,74–4,00]). Невдалу спробу індукції, що завершилась кесаревим розтином, спостерігали в 11,5 % роділь ІА групи, 22,9 % роділь ІВ групи, 33,5 % роділь ІС групи проти 3,3 % роділь контрольної групи (ВШ=8,39; ДІ 95 % [1,08–65,15]). Частота кесаревих розтинів залежала від структури показань: у ІА групі проведено 5 кесаревих розтинів у зв'язку з розвитком у 2 випадках дистресу плода, у 2 пацієнток була тяжка прееклампсія, що не піддавалась медикаментозній корекції, в 1 роділлі був клінічно вузький таз (ВШ=2,14; ДІ 95 % [0,45–10,00]); у ІВ групі виконано 13 кесаревих розтинів, з них 5 із приводу дистресу плода, 5 – тяжкої прееклампсії, 3 – клінічно вузького таза (ВШ=3,34; ДІ 95 % [0,86–12,92]); у ІС групі проведено 8 кесаревих розтинів, серед яких

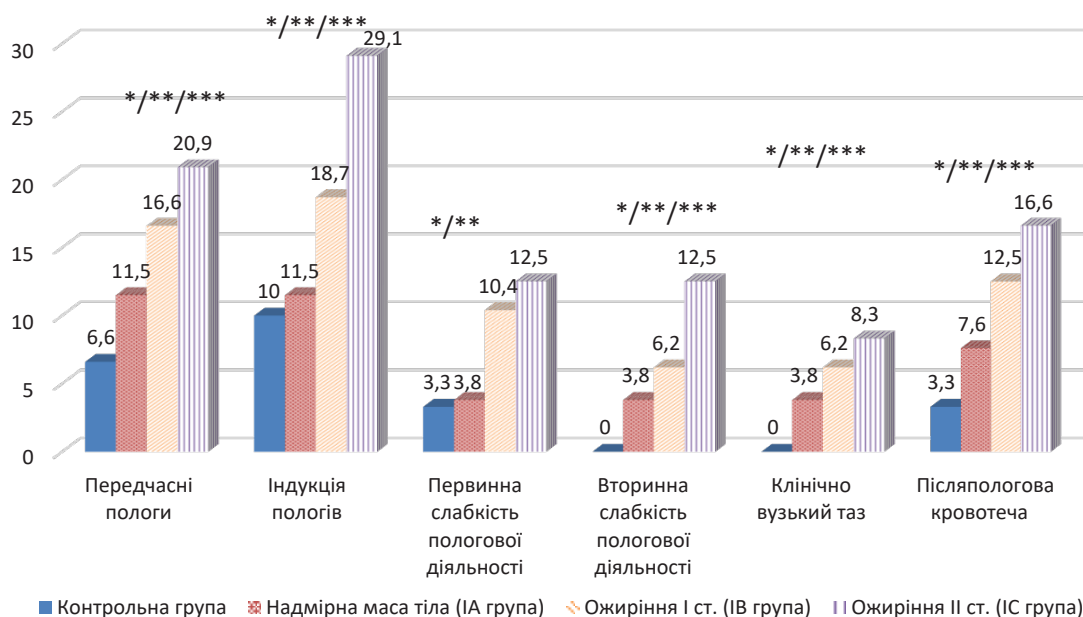


Рис. 5. Частота виникнення ускладнень пологів у роділь з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння, n (%).

Примітка. Тут і на рисунку 7: * – різниця достовірна порівняно з показником контрольної групи (p<0,05); ** – різниця достовірна порівняно з показником IA групи (p<0,05); *** – різниця достовірна порівняно з показником IB групи (p<0,05).

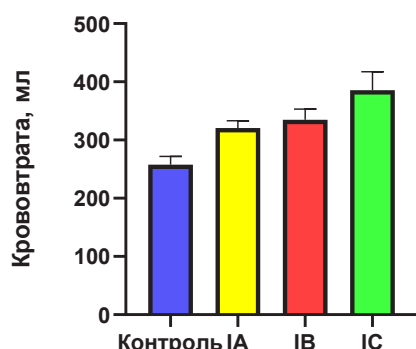


Рис. 6. Графік Boxplot для оцінки об'єму кровотрати серед жінок груп порівняння та контролю, M±95% CI.

у 3 пацієнток діагностували дистрес плода, у 2 жінок – клінічно вузький таз, а у 3 вагітних спостерігали тяжку преєклампсію (ВШ=4,50; ДІ 95% [1,04–19,45]). Ручне відділення плаценти і видалення посліду виконували у 3,8% пацієнток IA групи, 4,1% жінок IB та IC груп, тоді як у контрольній групі не зафіксували жодного випадку (p>0,05). Інструментальну ревізію стінок матки проводили у 3,8% породіль IA групи, 8,3% породіль IB групи, 12,5% жінок IC групи проти 3,3% породіль контрольної групи (ВШ=2,57; ДІ 95% [0,30–21,48]). Частота інструментальних вагінальних пологів була найвищою серед пацієнток IC групи (16,6%), в IA групі вона становила 3,8%, у IB групі – 10,4%, а серед жінок контрольної групи не виявлено жодного випадку (ВШ=3,66; ДІ 95% [0,45–29,64]). Отримані результати позитивно корелюють із зростанням ІМТ і підтвержують високу частоту проведення лікарських маніпуляцій серед вагітних з діагностованим НАСГ на тлі ожиріння (рис. 7).

При проведенні оцінки стану плода виявлено тенденцію до зростання частоти виникнення перинатальних ускладнень у зв'язку з підвищенням ІМТ вагітних. На нашу думку, однією з причин розвитку дистресу плода в жінок з НАСГ та надмірною масою тіла може бути ендотеліальна дисфункція, що виникає на тлі метаболічних порушень. Так, у групі порівняння виявлено 15,9% випадків дистресу плода проти 6,6% у контрольній групі (ВШ=265; ДІ 95% [0,55–12,97]). Достовірно висока частота макросомії може бути зумовлена атерогенною дисліпідемією та у групі вагітних з НАСГ та ожирінням становила 27,5% проти 3,3% у контрольній групі (ВШ=11,02; ДІ 95% [1,40–86,66]). Водночас ми виявили випадки маловагових плодів, які спостерігали в 14,4% групи порівняння проти 6,6% контрольної групи (ВШ=2,37; ДІ 95% [0,48–11,56]). Імунологічну несумісність за АВ0-системою виявлено в 4 вагітних групи порівняння (5,7%), а в контрольній групі не було жодного випадку (ВШ=1,78; ДІ 95% [0,19–16,67]). Клінічно у новонароджених спостерігали ранню неонатальну жовтяницю, підвищення рівня білірубіну, помірну анемію, які ефективно лікували при ранньому виявленні захворювання.

Маса тіла новонароджених у матерів з НАСГ та ожирінням із групи порівняння становила від 2150 до 4680 г ((3655,6±81,2) г), зріст – (50,6±0,7) см. Маса тіла недоношених дітей у жінок з НАСГ на тлі ожиріння складала від 1130 до 2460 г ((1850,5±40,6) г), а зріст відповідав терміну гестації при передчасних пологах. Маса тіла дітей у жінок контрольної групи перебувала в межах від 2850 до 3720 г ((3280,5±55,9) г), зріст – (52,3±0,4) см (рис. 8, 9).

Встановлено позитивні сильні кореляційні зв'язки між масою новонародженого та ІМТ матері (r_s=0,85, p<0,001). Тому наявність стеатогепатиту на тлі ожиріння різного ступеня під час вагітності є передумовою для виявлення макросомії під час народження.

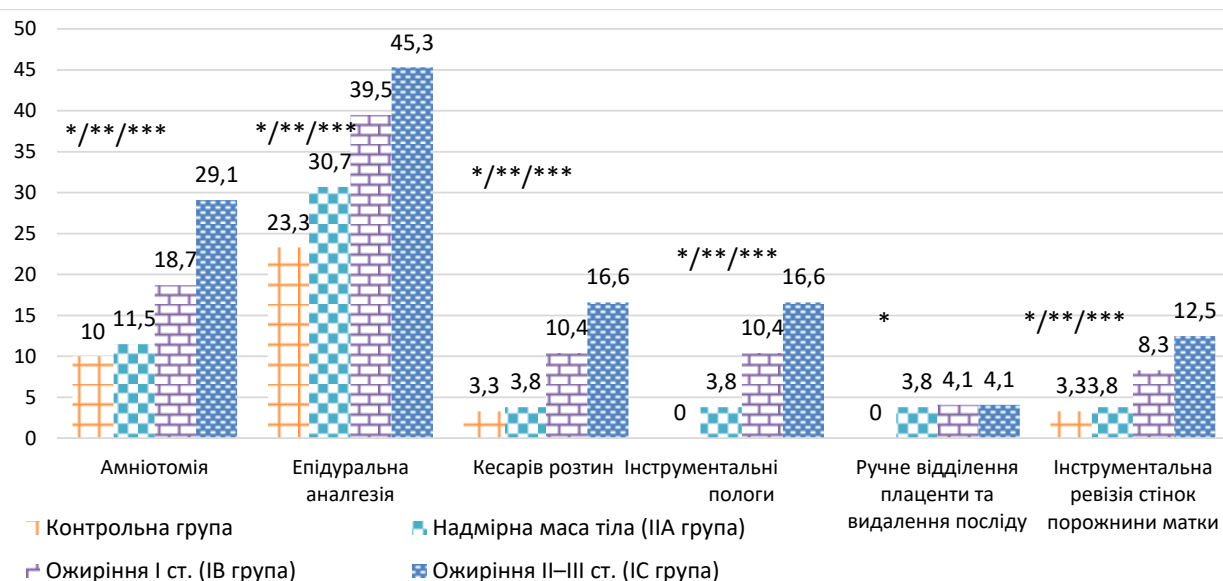


Рис. 7. Акушерські операції та інші лікарські втручання в жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня, n (%).

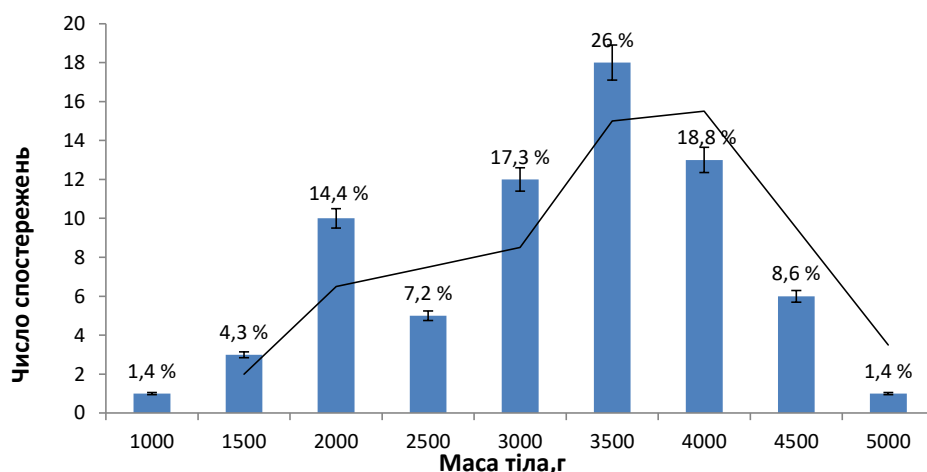


Рис. 8. Маса новонароджених у жінок групи порівняння з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня, n (%).

Таким чином, проведений аналіз перебігу пологів у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту порівняно зі здоровими вагітними показав характерне збільшення частоти виявлення таких акушерських ускладнень, як первинна та вторинна слабкість пологової діяльності, клінічно вузький таз, післяпологова кровотеча. Внаслідок порушення функціонального стану печінки частота передчасних пологів достовірно зростає. Ми встановили, що основою розвитку цих ускладнень були атерогенна дисліпідемія та ендотеліальна дисфункція, що вказують на порушення фетоплацентарного комплексу. Тому у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом достовірно частіше спостерігають розвиток дистресу плода, проведення ургентного кесаревого розтину та патологію прикріплення плаценти, що супроводжують-

ся зростанням частоти проведення оперативних лікарських маніпуляцій у ранній післяпологовий період. На нашу думку, ІМТ слугує незалежним предиктором розвитку стеатозу та стеатогепатиту і часто асоціюється з формуванням акушерських та перинатальних ускладнень під час вагітності й пологів. Згідно з результатами нашого дослідження, у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння встановлено достовірно частіше зростання частоти таких акушерських і перинатальних ускладнень, як післяпологова кровотеча, клінічно вузький таз, макросомія плода, що корелюють із збільшенням ІМТ.

ВИСНОВКИ. 1. У вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту, за результатами методів неінвазивної діагностики

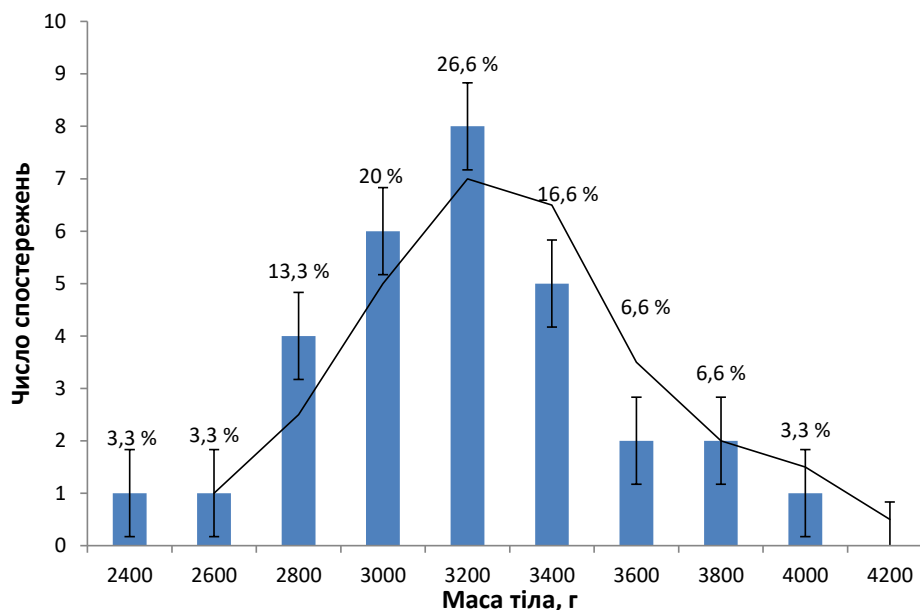


Рис. 9. Маса новонароджених у здорових жінок контрольної групи, n (%).

печінки, ступені фіброзу, стеатозу та стеатогепатиту зростають залежно від підвищення індексу маси тіла, що створює передумови для несприятливого перебігу пологів у майбутньому.

2. У зв'язку з порушенням функціонального стану печінки на тлі дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції в жінок з неалкогольною жирковою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту спостерігають достовірне зростання частоти виявлення таких акушерських і перинатальних ускладнень, як невиношування, перед-

часні пологи, післяпологова кровотеча, клінічно вузький таз, дистрес та макросомія плода, збільшення частоти проведення акушерських операцій і маніпуляцій, що залежать від ІМТ та вказують на вагомість неалкогольного стеатогепатиту під час вагітності.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Отримані дані обґрунтовують необхідність виділення вагітних з НАСГ на тлі ожиріння в окрему групу ризику і розробку для них індивідуальних програм прогнозування та лікування акушерських і перинатальних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64, No. 6. – P. 1388–1402.
2. Francque Sven M. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline [Electronic resource] / Sven M. Francque // *JHEP Reports*. – 2021. – P. 100322.
3. Younossi Zobair M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis / Zobair M. Younossi // *Transplantation*. – 2019. – Vol. 103, No. 1. – P. 22–27.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит : наказ МОЗ України від 06 листопада 2014 р. № 826. – Режим доступу : https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_826_ykpmnd_nstpt.pdf.
5. Lefere S. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism / Sander Lefere, Frank Tacke // *JHEP Reports*. – 2019. – Vol. 1, No. 1. – P. 30–43.
6. Friedman Scott L. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies / Scott L. Friedman // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24, No. 7. – P. 908–922.
7. Mousa N. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy / N. Mousa // *British Journal of Biomedical Science*. – 2018. – Vol. 75, No. 4. – P. 197–199.
8. Lee S. M. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus / S. M. Lee, S. H. Kwak, J. N. Koo // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62 (2). – P.238–248.
9. Ram M. The relationship between maternal body mass index and pregnancy outcomes in twin compared with singleton pregnancies / M. Ram, H. Berger, H. Lipworth // *Int. J. Obes.* – 2020. – Vol. 44. – P. 33–44.
10. Pregnancy outcome of overweight and obese Chinese women with gestational diabetes / Y. Zhang, Z. L. Liu, B. Wang, J. Cai // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1–4.
11. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery / M. Subichin, J. Clanton, M. Makuszewski, A. Bohon, J. G. Zografakis, A. Dan // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2015. – Vol. 58 (2). – P. 137–141.
12. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study / E. M. Koehler, E. P. C. Plompen, J. N. L. Schouten,

B. E. Hansen, S. Darwish Murad, P. Taimr // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 63 (1). – P. 138–147.

13. Melchor I. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: A historical cohort study / I. Melchor, J. Burgos, A. Del Campo // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2019. – Vol. 47 (6). – P. 625–630.

14. 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.

15. Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes / M. E. Avci, F. Şanlıkan, M. Çelik, A. Avci, M. Kocaer, A. Göçmen // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28 (17). – P. 2080–2083. DOI: m10.3109/14767058.2014.978279.

16. Masuoka H. C. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals / H. C. Masuoka, N. Chalasani // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 1281 (1). – P. 106–122.

17. 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.

18. Geier Andreas. Real-World Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis / Andreas Geier // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 19 (5). – P. 1020–1029.

19. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders / C. Echeverria, F. Eltit, J. F. Santibanez, S. Gatica, C. Cabello-Verrugio, F. Simon // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2020. – Vol. 1866 (2). – P. 80–81.

20. Westbrook R. H. Pregnancy and liver disease / R. H. Westbrook, G. Dusheiko, C. Williamson // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 64 (9). – P. 33–45.

21. Hagström Hannes. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver / Hannes Hagström // *Liver International*. – 2015. – Vol. 36, No. 2. – P. 268–274.

REFERENCES

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. (2016). *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388-1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

2. Francque, S.M., Marchesini, G., Kautz, A., Walmsley, M., Dorner, R., Lazarus, J.V., Zelber-Sagi, S., ... & Lionis, C. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Reports: Innovation in Hepatology*, 3(5), 100322. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100322.

3. Younossi, Z.M., Marchesini, G., Pinto-Cortez, H., & Petta, S. (2019). Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Transplantation*, 103(1), 22-27. DOI: 10.1097/tp.0000000000002484.

4. Ministry of Health of Ukraine (2014). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnykh neinfektsi-nykh hepatytakh № 826 [On approval and implementation of medical and technological documents standardizing medical care of chronic non-infectious hepatitis No. 826]. Retrieved from: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014_11_06&an=19.

5. Lefere, S., & Tacke, F. (2019). Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. *JHEP Reports*, 1(1), 30-43. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.02.004.

6. 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. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9.

7. Mousa, N., Abdel-Razik, A., Shams, M., Sheta, T., Zakaria, S., Shabana, W., Effat, N., ... & Eldars, W. (2018). Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy. *British Journal of Biomedical Science*, 75(4), 197-199. DOI: 10.1080/09674845.2018.1492205.

8. 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. DOI: 10.1089/met.2017.0058.

9. Ram, M., Berger, H., Lipworth, H., Geary, M., McDonald, S.D., Murray-Davis, B., Riddell, C., ... & Melamed, N. (2019). The relationship between maternal body mass index and pregnancy outcomes in twin compared with singleton pregnancies. *International Journal of Obesity*, 44(1), 33-44. DOI: 10.1038/s41366-019-0362-8.

10. 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. DOI: 10.3109/01443615.2014.920787.

11. 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. DOI: 10.1016/j.soard.2014.06.015.

12. Koehler, E.M., Plompen, E.P.C., Schouten, J.N.L., Hansen, B.E., Darwish Murad, S., Taimr, P., Leebeek, F.W.G., Hofman, A., Stricker, B.H., Castera, L., & Janssen, H.L.A. (2015). Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology*, 63(1), 138-147. DOI: 10.1002/hep.27981.

13. Melchor, I., Burgos, J., Del Campo, A., Aiartzaguena, 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. DOI: 10.1515/jpm-2019-0103.

14. Hershman, M., Mei, R., & Kushner, T. (2019). Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Pregnancy and Maternal and Child Outcomes. *Gastroenterol Hepatology (NY)*, 15(4), 221-228. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6696596/>.

15. Avci, M.E., Şanlıkan, F., Çelik, M., Avci, A., Kocaer, M., & Göçmen, A. (2014). Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 28(17), 2080-2083. DOI: 10.3109/14767058.2014.978279.

16. Masuoka, H.C., & Chalasani, N. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic

individuals. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1281(1), 106-122. DOI: 10.1111/nyas.12016.

17. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S.A., Brunt, E.M., & Sanyal, A.J. (2017). 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.

18. Geier, A., Rinella, M.E., Balp, M.M., McKenna, S.J., Brass, C.A., Przybysz, R., Cai, J., ... & Ratziu, V. (2021). Real-World Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of The American Gastroenterological Association*, 19(5), 1020-1029.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.064.

19. Echeverria, C., Eltit, F., Santibanez, J.F., Gatica, S., Cabello-Verrugio, C., & Simon, F. (2020). Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.*, 1866(2), 165414. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.02.009.

20. Westbrook, R.H., Dusheiko, G., & Williamson, C. (2016). Pregnancy and liver disease. *J. Hepatol.*, 64(4), 933-945. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.030.

21. Hagström, H., Höijer, J., Ludvigsson, J.F., Bottai, M., Ekblom, A., Hultcrantz, R., Stephansson, O., & Stokkeland, K. (2015). Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 36(2), 268-274. DOI: 10.1111/liv.12902.

Отримано 18.10.22

Прийнято до друку 19.10.22

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