

БАГНІЙ Л.В., ГЕРЯК С.М., БАГНІЙ Н.І.

ДВНЗ “Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського”,
кафедра акушерства та гінекології № 2

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ВАГІТНИХ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯМ

На сьогоднішній день неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є частою патологією та актуальною проблемою у вагітних, особливо серед жінок з надмірною масою тіла, оскільки частота жінок репродуктивного віку із ожирінням невпинно зростає. Порушення ліпідного обміну, що є невід’ємною частиною цього захворювання веде до патологічних змін функціонального стану печінки, які у свою чергу негативно відображаються на перебігу вагітності та ведуть до формування акушерських та перинатальних ускладнень. **МЕТОЮ НАШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ** було оцінити клініко-лабораторні маркери порушень печінки у вагітних з НАЖХП залежно від індексу маси тіла. **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Обстежено 98 вагітних жінок з НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у поєднанні з ожирінням. Вік обстежених жінок коливався від 21 до 35 років (середній вік $30,5 \pm 1,5$ роки). Контрольна група складала 30 практично здорових вагітних. В залежності від індексу маси тіла (ІМТ) всі обстежені жінки розподілені на три групи: I група – вагітні з надмірною масою тіла, II група - вагітні з ожирінням I ступеня, III група – вагітні з ожирінням II ступеня. Оцінювались частота виникнення основних клінічних скарг та зміни біохімічних показників крові у вагітних в залежності від зростання ІМТ. **РЕЗУЛЬТАТИ.** При порівнянні клінічних проявів НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту у вагітних найвища частота спостерігається у групі обстежених жінок з вираженим ожирінням в порівнянні з групою пацієнток з помірним ожирінням та надмірною масою тіла: симптоми астеновегетативного синдрому (підвищена стомлюваність, порушення сну, емоційна лабільність, зниження та підвищення апетиту) виявлені відповідно у 91,6,0%, 79,1% та 61,5% пацієнток ($p < 0,05$), Прояви диспепсії (закрепи, нудота, метеоризм) – у 87,5%, 54,4% та 34,6% пацієнток ($p < 0,05$), відчуття важкості або помірної болючості у правому підребер’ї – у 62,5%, 50% та 30,7% пацієнток відповідно ($p < 0,05$). **ВИСНОВКИ.** У вагітних жінок з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту спостерігається виражена клінічна картина перебігу захворювання, що залежить від збільшення ІМТ. Встановлено, у вагітних з НАЖХП порушення функціональної здатності печінки виникає вже на фоні ожиріння I ступеня, що може розглядатись як ранній маркер розвитку стеатогепатиту та ризику акушерських ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, індекс маси тіла, клініка, вагітність.

Згідно останніх даних ВООЗ більше 1 млрд. людей мають надмірну масу тіла. Дана проблема залишається актуальною незалежно від професійних приналежностей та соціальних умов, віку і статі, місця проживання. В економічно розвинутих країнах майже 50% населення має надлишкову масу тіла, а 30% з них страждає ожирінням. За даними Національної академії медичних наук України частка ожиріння серед осіб працездатного віку в нашій країні сягає до 25%, що має ознаки епідемії. У жінок репродуктивного віку у віці 20–40 років ця патологія спостерігається у більше, ніж третини пацієнток [1,2]. Велика кількість дослідників вказують, що у пацієнтів

з абдомінальним ожирінням від 20 до 30% випадків виявляються порушення функції печінки у вигляді різних форм НАЖХП [3,4,5,6,7]. У 25% вагітних з НАЖХП розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), що проявляється підвищенням печінкових трансаміназ без ідентифікованих причин пошкодження гепатоцитів [8,9,10]. Оскільки тенденції поширення НАЖХП у вагітних з ожирінням зростають, виникнення акушерських і перинатальних ускладнень таких як пізній гестоз, гестаційний діабет, передчасні та обструктивні пологи, передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти, синдром затримки росту плода, дистрес плода та макро-

сомія плода срияють збільшенню частоти оперативного розродження та пологового травматизму [11,12,13,14]. Клінічні прояви НАЖХП переважно незначні, однак за результатами досліджень Богомолва П. (2006), Farrell GC. (2009), Kutchi I. (2020) можна зробити висновок, що інтенсивність клінічної симптоматики позитивно корелює з підвищенням ІМТ [15,16,17]. Оскільки навантаження на печінку під час вагітності збільшується, а ожиріння є несприятливим фактором перебігу вагітності, клінічні прояви стеатозу на фоні ожиріння стають більш вираженими з переважанням астено-вегетативного, диспептичного, холестатичного, больового синдромів [18,19]. Водночас, згідно літературних джерел, клінічна маніфестація захворювання супроводжується змінами біохімічних показників крові на різних стадіях НАЖХП [20,21,22].

Однак зміни клініко-лабораторних особливостей під час вагітності у поєднанні НАЖХП на стадії НАСГ та з ожирінням вивчені недостатньо.

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

МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ було оцінити клініко-лабораторні маркери порушень печінки у вагітних з НАЖХП залежно від індексу маси тіла.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.

Обстежено 98 вагітних з верифікованими клініко-біохімічними та інструментальними ознаками НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту у поєднанні з ожирінням відповідно до рекомендацій European Association for the Study of the Liver (EASL, 2016). Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок. Вік обстежених коливався від 21 до 35 років. Всі вагітні із НАЖХП та абдомінальним ожирінням були розподілені на 3 групи в залежності від індексу маси тіла (ІМТ): I група – 26 вагітних з ІМТ 25-29,9 кг/мІ, II група – 48 вагітних з ІМТ 30-34,9 кг/мІ, III група – 24 вагітних з ІМТ 35-39,9 кг/мІ.

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., 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. 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 вираженості стеатозу проводили еластографію печінки з стеатометрією (система ультразвукової (УЗ) діагностики IU22СМАТRІX, Phillips Ultrasound, США) та неінвазивний діагностичний тест FibroMax (лабораторія Bio-Predictive, Франція), визначалась комплексна оцінка морфологічних змін гепатоцитів. Забір крові проводився вранці натще з ліктьової вени для визначення наступних показників: альфа2 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.

В 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 обмінів. Статистичний аналіз отриманих результатів був проведений за допомогою пакету прикладних програм Statistica 10.0 (Stat-Soft, Inc., США) і програми Microsoft Office Excel 2010. Розраховували середні величини (M), їх стандартні помилки (m) та стандартні відхилення (SD). Відмінності між порівнюваними показниками визнавалися 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 ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як відомо, вік, статева та етнічна приналежність, 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 та перинатальних ускладнень у жінок з НАЖХП на стадії НАСГ та ожирінням.

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

– $3,2 \text{ роки} \pm 1,4$ роки, а в III групі – $6,3 \pm 2,1$ роки.

При порівнянні віку вагітних із виділених груп за допомогою рангового дисперсного аналізу Краскела – Уоліса отримано $p = 0,724$, що свідчить про відсутність істотних відмінностей між трьома вибірками. Показники росту також були однорідні за показниками. Однак щодо маси тіла, вони були розподілені на три групи залежно від ІМТ. Так, надлишкова маса тіла (ІМТ 25-29,9 кг/мІ) 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 відрізнялись від групи контролю: у I групі у 1,16 рази, у II групі - у 1,40 рази, а у III групі – у 1,48 рази ($p < 0,001$). Відповідно у них ІМТ становив 28,6 кг/мІ, 33,75 кг/мІ та 37,45 кг/мІ. Середній обвід талії (ОТ) в I групі становив 95,4 см, у II групі – 112,3 см, у III групі – 131,5 см, та обвід стегон (ОС) - відповідно 113,7 см, 124,12 см та 126 см ($p < 0,001$). Відношення ОТ/ОС в III групі у 1,2 раза ($p < 0,01$) було вищим в порівнянні з групою контролю (табл. 1). Слід зазначити, що відношення ОТ/ОС у вагітних усіх груп перевищував показник 0,88, що вказує на наявність абдомінального типу ожиріння.

Таблиця 1.

Дані антропометричного дослідження вагітних з НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту та ожирінням різного ступеня, $M \pm m$.

Показник	Контрольна група	НАЖХП (n=98)			P _f між групами
		Надмірна маса тіла (n=26)	Ожиріння I ступеня (n=48)	Ожиріння II-III ступеня (n=24)	
Зріст, см	169±0,01	164±0,01	167±0,01	168±0,01	>0,05
Маса, кг	69,7±0,79	85,3±0,84*	94,5±0,95*	102,4±0,99*	<0,05
ІМТ, кг/м ²	24,5±0,42	26±0,43*	33,7±0,45*	37,4±1,28*	<0,05
ОТ, см	91,2±0,96	95,4±0,92*	112,3±0,88*	131,5±0,86*	<0,05
ОС, см	105,6±1,05	113,7±0,99*	124,1±0,94*	126±0,62*	>0,05

Примітка.* - показники достовірно відрізняються від контрольної групи ($p < 0,05$).

p_f - рівень значущості відмінності показників між групами з НАЖХП в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA

Аналіз частоти основних клінічних проявів НАЖХП показав, що у вагітних із НАЖХП у поєднанні з ожирінням II ступеня спостерігається вища частота клінічних проявів печінкової дисфункції порівняно з групою жінок з НАЖХП на

фоні ожиріння I ступеня та пацієнок з НАЖХП та надмірною масою тіла (рис. 1). Зокрема, симптоми астеновегетативного синдрому (підвищена стомлюваність, порушення сну, емоційна лабільність, зниження та підвищення апетиту) виявля-

ні відповідно у 91,6,0%, 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 помірна болючість у правому підребер'ї – у 62,5% 50% та

30,7% пацієнток відповідно ($p<0,05$). Отже, у вагітних з НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту та ожирінням відмічається маніфестація клінічних проявів, що потребує їх підтвердження спеціальними методами дослідження.

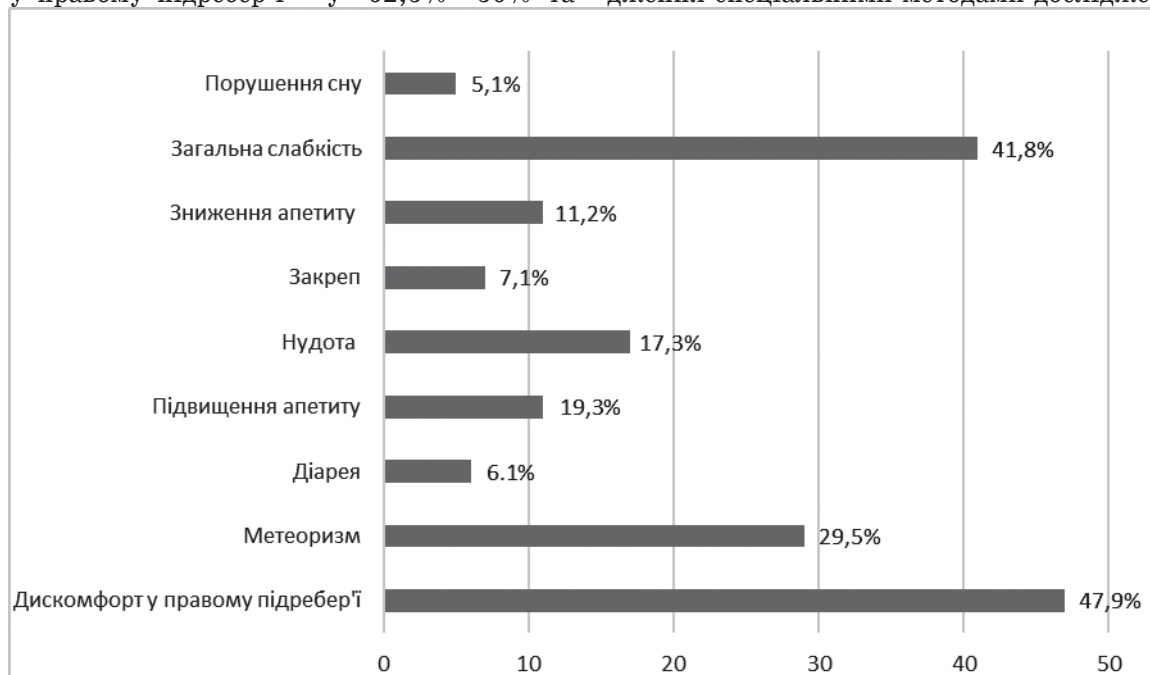


Рисунок 1. Частота основних клінічних проявів у вагітних із НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту, (%)

Вивчення результатів функціональних проб печінки у I триместрі вагітності виявило достовірні зсуви біохімічних показників в усіх групах обстежених вагітних, що характеризували порушений функціональний стан печінки. При цьому, виявлені порушення та погіршення біохімічних показників змінювались відповідно до зростання з ІМТ (табл. 2).

Аналізуючи функціональні показники вагітних з НАЖХП у поєднанні з ожирінням залежно від ІМТ була виявлена достовірна різниця показників загального білірубіну у I групі ($18,9\pm 0,41$ ммоль/л), у II групі ($20,0\pm 0,5$ ммоль/л) та у III групі ($22,4\pm 0,48$ ммоль/л) по відношенню до групи контролю - $15,51\pm 0,44$ ммоль/л ($p<0,001$). Рівень АлАТ у групі обстежених з помірним і вираженим ожирінням був значно вищим ($53,41\pm 1,41$ ммоль/л та $66,28\pm 1,35$ ммоль/л) ніж у групі вагітних з надмірною масою тіла та групі контролю ($27,63\pm 1,25$ ммоль/л та $21,72\pm 1,04$ ммоль/л) ($p<0,001$). Вміст АсАТ у жінок з I групи ($43,95\pm 0,87$ ммоль/л) та II групи ($43,74\pm 0,75$ ммоль/л) перевищував показник I групи та групу контролю у 1,85 рази ($25,41\pm 0,96$ ммоль/л та $23,65\pm 1,61$ ммоль/л) ($p<0,001$). Зростання рівнів внутрішньоклітинних ферментів, осо-

бливо АлАТ, та одночасне підвищення загального білірубіну може вказувати на пошкодження клітин печінки та розвиток стеатогепатиту, особливо на тлі ожиріння.

В результаті наведених змін коефіцієнт де Рітиса найвищий у групі вагітних з вираженим ожирінням ($1,51\pm 0,02$) по відношенню до групи вагітних з помірним ожирінням ($1,21\pm 0,01$), надмірною масою тіла ($1,08\pm 0,02$) та групи контролю ($0,91\pm 0,02$) ($p<0,001$). Зростання коефіцієнту де Рітиса підтверджує невірусну природу ураження печінки, та демонструє наше припущення, що у вагітних із ожирінням розвиваються дистрофічні та фіброзні зміни в клітинах при НАЖХП.

Аналогічні дані отримано стосовно рівня гамма-глутамілтрансферази, який склав $26,89\pm 0,87$ од/л у жінок з надмірною масою тіла, $28,64\pm 0,58$ од/л серед вагітних з помірним ожирінням та $30,70\pm 0,58$ од/л по відношенню до групи контролю $24,12\pm 1,27$ од/л ($p<0,001$). Зростання рівня ГГТ можна пояснити наявністю у вагітних коморбідного стану – ожиріння, при цьому спостерігається пряма кореляція збільшення рівня ГГТ та ступеня ожиріння.

Таблиця 2

Показники біохімічного дослідження крові вагітних з НАЖХП у поєднанні з ожирінням залежно від ІМТ, М±m

Показники	Контрольна група (n=30)	НАЖХП (n=98)			p _f між групами
		Надмірна маса тіла (n=26)	Ожиріння I ступеня (n=48)	Ожиріння II-III ступеня (n=24)	
Білірубін загальний, м-моль/л	15,51±0,44	18,9±0,41	20,0±0,57*	22,4±0,48*#	0,01
АлАТ, од/л	21,72±1,04	27,63±1,25	53,41±1,41*	66,28±1,35*#	0,01
АсАТ, од/л	23,65±1,61	25,41±0,96	43,95±0,87*	43,74±0,75*	0,01
Коефіцієнт де Рітіса	0,91±0,02	1,08±0,01	1,21±0,01*	1,51±0,02*#	0,01
Гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), од/л	24,12±1,27	26,89±0,87	28,64±0,58*	30,70±0,58*	0,01
Лужна фосфатаза (ЛФ), од/л	88,6±3,38	115,6±1,24	133,55±2,92*	142,84±1,09*#	0,01
Тимолова проба, у.о	2,57±0,14	3,13±0,12	4,25±0,09*	4,37±0,09*	0,01
Заг.білок, г/л	74,79±1,38	69,8±0,43	62,18±0,7*	61,01±0,65*	0,01
Альбуміни, %	62,04±0,76	59,28±0,84	51,71±0,59*	40,82±0,68*#	0,01
Глобуліни, %	38,96±0,59	40,39±0,38	48,29±0,51*	52,16±0,41*#	0,05
А/Г коефіцієнт	1,60±0,03	1,46±0,02	1,07±0,02 *	0,93±0,01*#	0,01
Примітка. p _f - рівень значущості відмінності показників між групами з НАСГ в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA					

Рівень лужної фосфатази був найвищим у групі з ІМТ 35,0-39,9 кг/мІ (142,84±1,09 од/л) проти показників групи з ІМТ 30,0-34,9 кг/мІ - 133,55±2,92 од/л, групи з ІМТ 25-29,9 кг/мІ (115,6±1,24 од/л) та контрольної групи - 88,6±3,38 од/л (p<0,001). Згідно наведених даних вмісту загального білка, альбумінів та глобулінів спостерігається порушення білоксинтезуючої функції печінки. Так, виражена гіпопротеїнемія спостерігається у групі вагітних з ІМТ 30,0-34,9 кг/мІ (62,18±0,7 г/л) та з ІМТ 35,0-39,9 кг/мІ (61,01±0,65 г/л) в порівнянні з групою вагітних з надмірною масою тіла та групою контролю 69,8±0,43 г/л та 74,79±1,38 г/л (p<0,01). Рівень альбумінів у I групі обстежених склав 59,28±0,84%, у II групі - 51,71±0,59%, а у III групі - 40,82±0,68% проти 62,04±0,76% групи контролю (p<0,01). Найбільший вміст глобулінів виявлено у групі пацієнток з вираженим ожирінням (52,16±0,41%) проти контрольної групи - 38,96±0,59 % (p<0,01). Відповідно А/Г коефіцієнт був найнижчим у III групі вагітних з ожирінням II-III ступеня (0,93±0,015) по від-

ношенню до II групи обстежених пацієнток з ожирінням I ступеня (1,07±0,017), I групи жінок з надмірною масою тіла (1,46±0,02) та групи контролю - 1,60±0,03 (p<0,001). Дані зміни серед вагітних вказують на порушення білковопродукуючої функції печінки, що прогресують відповідно до зростання ІМТ.

Таким чином, результати аналізу симптомкомплексу у вагітних з НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту у поєднанні з ожирінням вказують на наявність клінічної картини захворювання, яка залежала від індексу маси тіла, що, очевидно, є доказом того, що окремі клініко-лабораторні параметри можуть бути предикторами прогресування НАЖХП. У нашому дослідженні показано, що у вагітних з НАЖХП на стадії НАСГ 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 неалкогольної жирової хвороби печінки у вагітних із ожирінням.

ВИСНОВКИ

У вагітних жінок з неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту спостерігається виражена клінічна картина перебігу захворювання, що залежить від збільшення індексу маси тіла.

При зростанні індексу маси тіла клінічні прояви неалкогольного стеатогепатиту виявлені частіше з переважанням астеновегетативного, диспептичного та больового синдромів. У групі вагітних з надмірною масою тіла симптоми астеновегетативного синдрому склали 61,5% , у групі жінок з ожирінням I ступеня - і 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 помірної болючості у правому підребер'ї спостерігалась у 30,7% жінок I групи, у 50% жінок II групи та у 62,5% жінок III групи ($p < 0,05$).

Аналіз функціональних проб печінки у обстежених вагітних з надмірною масою тіла, ожирінням I ступеня та ожирінням II-III ступеня виявив порушення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки і залежать від ступеня ожиріння та можуть розглядатись як ранні маркери розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатогепатиту у вагітних.

ЛІТЕРАТУРА

- Hershman M, Mei R, Kushner T. Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Pregnancy and Maternal and Child Outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019 Apr;15(4):221-228. PMID: 31435201; PMCID: PMC6696596.
- Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени как новая компонента метаболического синдрома в свете современных методов диагностики. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2017; 9(1):34-41.
- Jain D, Khuteta R, Chaturvedi V, Khuteta S. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies: observational study. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Aug;62(4):429-31. doi: 10.1007/s13224-012-0225-x. Epub 2012 Aug 1. PMID: 23904704; PMCID: PMC3500949.
- Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019 Mar;92:82-97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30502373.
- 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. *Molecular Nutrition and Food Research*, 63(2). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800563>
- Makarov I.O., Borovkov E.I., Kazakov R.D. PREVALENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AMONG OBESE PREGNANT WOMEN. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2012;6(4):18-21. Russian.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. 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*. 2014;384(9945):766–81.
- Kulie T, Slattengren A, JackieRedmer J, Counts H, Eglash A, Schragger S. Obesity and Women's Health: An Evidence-Based Review. *JABFM*. Vol. 24 No. 1. doi: 10.3122/jabfm.2011.01.100076.
- Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, Eslam M, Gonzalez-Fabian L, Alvarez-Quicones Sanz M, Conde-Martin AF, De Boer B, McLeod D, Hung Chan AW, Chalasani N, George J, Adams LA, Romero-Gomez M. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):443-457.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.034. Epub 2018 May 5. PMID: 29733831.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Bal-timore, Md)*. 2016; 64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431> PMID: 26707365.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):722-8. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009. PMID: 16287793.
- Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(4):748–755.e3.
- Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology* 2018;67(5):1726–1736.
- Doycheva I, Issa D, Watt KD, Lopez R, Rifai G, Alkhouri N. Nonalcoholic steatohepatitis is the

- most rapidly increasing indication for liver transplantation in young adults in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(4):339–346.
15. Богомолов П.О., Цодиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Consilium medicum*. 2006; (1):7-8.
 16. Farrell GC. The liver and the waistline: Fifty years of growth. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 Suppl 3: S105-S118 [PMID: 19799688 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06080.x].
 17. Kutchi, I., Chellammal, P. & Akila, A. Maternal Obesity and Pregnancy Outcome: in Perspective of New Asian Indian Guidelines. *J Obstet Gynecol India* 70, 138–144 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01301-8>
 18. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;28 Suppl 4:64-70. doi: 10.1111/jgh.12271. PMID: 24251707.
 19. Nouredin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhoury N, et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol* 2018;113(11):1649–1659.
 20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328–357.
 21. Sarkar M, Grab J, Dodge JL, Gunderson EP, Rubin J, Irani RA, Cedars M, Terrault N. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):516-522. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.049. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32531415; PMCID: PMC7438303.
 22. Mosca A, Panera N, Maggiore G, Alisi A. From pregnant women to infants: Non-alcoholic fatty liver disease is a poor inheritance. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1590-1592. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.043. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32958329.
 23. James OFW. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H (eds.). *Steatohepatitis (NASH and ASH)*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 34-39.
 - S & Mironenko, A. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease as a new component of the metabolic syndrome in the light of modern methods of diagnosis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 9. 34-41. 10.17816/mechnikov20179134-41.
 3. Jain D, Khuteta R, Chaturvedi V, Khuteta S. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies: observational study. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Aug;62(4):429-31. doi: 10.1007/s13224-012-0225-x. Epub 2012 Aug 1. PMID: 23904704; PMCID: PMC3500949.
 4. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019 Mar;92:82-97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30502373.
 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. *Molecular Nutrition and Food Research*, 63(2). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800563>
 6. Makarov I.O., Borovkov E.I., Kazakov R.D. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among obese pregnant women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2012;6(4):18-21. Russian.
 7. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. 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*. 2014;384(9945):766–81.
 8. Kulie T, Slattengren A, JackieRedmer J, Counts H, Eglash A, Schragger S. *Obesity and Women's Health: An Evidence-Based Review*. JABFM. Vol. 24 No. 1. 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, Eslam M, Gonzalez-Fabian L, Alvarez-Quicones Sanz M, Conde-Martin AF, De Boer B, McLeod D, Hung Chan AW, Chalasani N, George J, Adams LA, Romero-Gomez M. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):443-457.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.034. Epub 2018 May 5. PMID: 29733831.
 10. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Bal-timore, Md)*. 2016; 64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431> PMID: 26707365.
 11. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T,

REFERENCES

1. Hershman M, Mei R, Kushner T. Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Pregnancy and Maternal and Child Outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019 Apr;15(4):221-228. PMID: 31435201; PMCID: PMC6696596.
2. Denisov, N & Grinevich, V & Chernetcova, E & Kornouchova, L & Kravchuk, U & Partsernyak,

- Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 15;143(10):722-8. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009. PMID: 16287793.
12. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(4):748–755.e3.
 13. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology* 2018;67(5):1726–1736.
 14. Doycheva I, Issa D, Watt KD, Lopez R, Rifai G, Alkhoury N. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in young adults in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(4):339–346.
 15. Bohomolov PO, Tsodikov HV. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni. *Consilium medicum.* 2006; (1):7–8. Russian.
 16. Farrell GC. The liver and the waistline: Fifty years of growth. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 Suppl 3: S105-S118 [PMID: 19799688 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06080.x].
 17. Kutchi, I., Chellammal, P. & Akila, A. Maternal Obesity and Pregnancy Outcome: in Perspective of New Asian Indian Guidelines. *J Obstet Gynecol India* 70, 138–144 (2020).
 18. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;28 Suppl 4:64-70. doi: 10.1111/jgh.12271. PMID: 24251707.
 19. Noureddin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhoury N, et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol* 2018;113(11):1649–1659.
 20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328–357.
 21. Sarkar M, Grab J, Dodge JL, Gunderson EP, Rubin J, Irani RA, Cedars M, Terrault N. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):516-522. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.049. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32531415; PMCID: PMC7438303.
 22. Mosca A, Panera N, Maggiore G, Alisi A. From pregnant women to infants: Non-alcoholic fatty liver disease is a poor inheritance. *J Hepatol.* 2020 Dec;73(6):1590-1592. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.043. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32958329.
 23. James OFW. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H (eds.). *Steatohepatitis (NASH and ASH)*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 34-39.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES AND LABORATORY PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND OBESITY

Bahniy L.V., Heryak S.N., Bahniy N.I.

Today, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common pathology and pressing problem in pregnant women, especially among overweight, as the incidence of obese women of child-bearing age is rapidly increasing. Disorders of lipid metabolism, which is an integral part of this disease, lead to pathological changes in the functional state of the liver, which in turn have a negative impact on pregnancy and lead to the formation of obstetric and perinatal complications.

THE AIM OF OUR STUDY was to evaluate the clinical and laboratory markers of liver disorders in pregnant women with NAFLD depending on body mass index. **MATERIALS AND METHODS.** We've examined 98 pregnant women with NAFLD at the stage of non-alcoholic steatohepatitis (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. We evaluated the incidence of major clinical complaints and changes in blood biochemical parameters in pregnant women depending on the increasing of BMI. **RESULTS.** When comparing the clinical manifestations of NAFLD on the stage of NASH 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 with non-alcoholic fatty liver disease on the stage of nonalcoholic steatohepatitis have pronounced clinical picture of the disease, 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 and risk of obstetric complications.

KEY WORDS: nonalcoholic fatty liver disease, obesity, body mass index, clinic, pregnancy.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ОЖИРЕНИЕМ

Багний Л.В., Геряк С.Н., Багний Н.И.

На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖХП) является актуальной частой патологией и актуальной проблемой у беременных, особенно с избыточной массой тела, поскольку частота женщин репродуктивного возраста с ожирением неуклонно растет. Нарушение липидного обмена, что является неотъемлемой частью этого заболевания, ведет к патологическим изменениям функционального состояния печени, которые в свою очередь негативно отражаются на течении беременности и ведут к формированию акушерских и перинатальных осложнений. **ЦЕЛЬЮ НАШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ** было оценить клиничко-лабораторные маркеры нарушений печени у беременных с НАЖХП в зависимости от индекса массы тела. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 98 беременных женщин с НАЖХП на стадии неалкогольным стеатогепатитом (НАСТ) 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 частота возникновения основных клинических жалоб и изменения биохимических показателей крови у беременных в зависимости от роста ИМТ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При сравнении клинических проявлений НАЖХП на стадии неалкогольного стеатогепатита 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 астеновегетативного синдрома (повышенная утомляемость, нарушение сна, эмоциональная лабильность, снижение и повышение аппетита) обнаружены соответственно в 91,6,0%, 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 с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии неалкогольного стеатогепатита НАЖХП наблюдается выраженная клиническая картина течения заболевания, зависит от увеличения ИМТ. Установлено, у беременных с НАЖХП нарушения функциональной способности печени печени возникает уже на фоне ожирения I степени, что может рассматриваться как ранний маркер развития стеатогепатита и риска акушерских осложнений.

титом (НАСТ) 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 частота возникновения основных клинических жалоб и изменения биохимических показателей крови у беременных в зависимости от роста ИМТ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При сравнении клинических проявлений НАЖХП на стадии неалкогольного стеатогепатита 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 астеновегетативного синдрома (повышенная утомляемость, нарушение сна, эмоциональная лабильность, снижение и повышение аппетита) обнаружены соответственно в 91,6,0%, 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 с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии неалкогольного стеатогепатита НАЖХП наблюдается выраженная клиническая картина течения заболевания, зависит от увеличения ИМТ. Установлено, у беременных с НАЖХП нарушения функциональной способности печени печени возникает уже на фоне ожирения I степени, что может рассматриваться как ранний маркер развития стеатогепатита и риска акушерских осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, индекс массы тела, клиника, беременность.