

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БАГНІЙ ЛІНА ВІКТОРІВНА

УДК: 618.3-06:616.36-003.826:616-056.52]-084(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ
ТА ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З
НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Багній Л.В.

Науковий керівник: **Геряк Світлана Миколаївна**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Багній Л. В. Клініко-патогенетичні особливості перебігу вагітності та профілактика акушерських ускладнень у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я») – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації тактики ведення вагітності та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) на тлі ожиріння шляхом розробки ефективної програми ведення і превентивного лікування НАСГ на тлі ожиріння, що у порівнянні з протокольною терапією усуває основні патогенетичні ланки розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних.

Для реалізації мети та завдань дослідження обстежено 167 вагітних із НАСГ та абдомінальним ожирінням, які були розподілені на 2 групи в залежності від індексу маси тіла (ІМТ). До основної групи увійшло 98 вагітних (підгрупа ІА – 26 вагітних з надлишковою масою тіла (НадМТ), підгрупа ІВ – 48 вагітних з ожирінням І ст., підгрупа ІС – 24 вагітних з ожирінням II ст.), які отримували запропонований курс комплексної терапії протягом трьох місяців у складі вітаміну Е по 400 МО/добу, урсодезоксихолевої кислоти 15 мг/кг на добу та L-карнітину у дозі 3 г на добу. Групу порівняння склали репрезентативні за перебігом вагітності та віком 69 вагітних з НАСГ та ожирінням (підгрупа ІІА – 23 пацієнтки з НадМТ, підгрупа ІІВ – 25 жінок з ожирінням І ст., ІІС –

21 вагітна з ожирінням II ст.), які отримували протокольну терапію. До групи контролю увійшло 30 практично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності і пологів. За результатами обстеження крові вагітних із НАСГ та ожирінням шляхом інтегрального Fibro-, Steato-, NASH-тестів у пацієток усіх груп встановлено стеатогепатит. Високі показники цих тестів спостерігали у вагітних з найвищим ІМТ (ІС і ІС групи), які відповідно у 4,23 і 4,52 рази перевищували дані у вагітних контрольної групи ($p < 0,0001$).

У вагітних з НАСГ клініко-лабораторна вираженість цитолічного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, синдрому печінково-клітинної недостатності, гіпер- та дисліпідемії прямопропорційно корелювала із ступенем ожиріння та наростала в II-III триместрах. При цьому перебіг вагітності у них, в порівнянні з групою здорових вагітних, асоціюється з достовірно вищою частотою ускладнень вагітності.

Окрім того, кореляційний аналіз показав, що частота розвитку преєклампсії позитивно корелює із ступенем стеатозу та стадією стеатогепатиту: відповідно при S0 $r_s = 0,27$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,21$ ($p < 0,01$) – слабкої сили; при S1 $r_s = 0,48$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,41$ ($p < 0,01$) – середньої сили; при S2 $r_s = 0,61$ ($p < 0,01$) та N2 = 0,63 ($p < 0,01$) – середньої сили; при S3 $r_s = 0,83$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,82$ ($p < 0,01$) – сильної сили. Також виявлено прямий кореляційний зв'язок між зростанням частоти дистресу плода та ступенем стеатозу та стадією стеатогепатиту: відповідно при S0 $r_s = 0,19$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,15$ ($p < 0,01$) – слабкої сили; при S1 $r_s = 0,48$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,42$ ($p < 0,01$) – середньої сили; при S2 $r_s = 0,61$ ($p < 0,01$) та N2 = 0,62 ($p < 0,01$) – середньої сили; при S3 $r_s = 0,80$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,85$ ($p < 0,01$) – сильної сили. У вагітних з НАСГ виявлено достовірну пряму кореляцію між виникненням плацентарної дисфункції та зростанням ступеня стеатозу та стадією стеатогепатиту: відповідно при S0 $r_s = 0,12$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,19$ ($p < 0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s = 0,42$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,37$ ($p < 0,01$) – середньої сили; при S2 $r_s = 0,56$ ($p < 0,01$) та N2 = 0,64 ($p < 0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s = 0,78$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,87$ ($p < 0,01$) – сильної сили, а також між зростанням випадків передчасних

пологів: при S0 $r_s = 0,11$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,19$ ($p < 0,01$) – слабкої сили; при S1 $r_s = 0,44$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,34$ ($p < 0,01$) – середньої сили; при S2 $r_s = 0,58$ ($p < 0,01$) та N2 $r_s = 0,53$ ($p < 0,01$) – середньої сили; при S3 $r_s = 0,78$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,81$ ($p < 0,01$) – сильної сили.

Найбільша частота ускладнень в пологах спостерігалась у групі з НАСГ на тлі ожиріння II ст.: передчасні пологи – у кожної 4 жінки проти групи контролю (ВШ=20,33; ДІ 95 % [1,05-390,99], $p=0,04$; індукція пологів проводилась у 3 вагітної (ВШ=4,50; ДІ 95 % [1,00-20,14], $p=0,04$; первинна слабкість пологової діяльності виявлена у кожної 4 пацієнтки (ВШ=11,60; ДІ 95 % [1,27-105,41], $p=0,003$). Встановлена пряма, сильна кореляція між зростанням ІМТ у вагітних та збільшенням об'єму крововтрати в пологах ($r_s=0,94$, $p < 0,001$). Отримані результати дослідження вказують на прямий взаємозв'язок між наростанням гіперхолестеринемії, дисліпідемії на тлі зниження ЛПВЩ і підвищення ЛПНЩ та Аро А1 при збільшенні ІМТ у вагітних з вказаними акушерськими ускладненнями. При цьому пряму, високої сили кореляцію виявлено в усіх групах порівняння між величинами ЗХС ($r_s=0,836-0,919$), ТГ ($r_s=0,722-0,819$), ЛПНЩ ($r_s=0,810-0,862$), β -ліпопротеїдів ($r_s=0,647-0,692$), Аро А1 ($r_s=0,728-0,743$), ІА ($r_s=0,571-0,624$) та порушенням функціонального стану печінки ($p < 0,01$), що за даними багатьох дослідників є предиктором розвитку плацентарної дисфункції, прееклампсії, невиношування, синдрому затримки росту плода (СЗРП), післяпологової кровотечі тощо.

Результати дослідження цитокінового профілю у жінок із НАСГ на тлі ожиріння свідчать, що у вихідному стані в обстежених групах вагітних відбувається зростання рівня як прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), на тлі недостатнього вироблення протизапального (ІЛ-10) інтерлейкінів у сироватці крові, що може вказувати на розвиток і посилення системної запальної реакції під час вагітності, які тісно корелюють з такими акушерськими ускладненнями як загроза передчасних пологів ($r_s=0,381-0,465$), дисфункція плаценти ($r_s=0,316-0,538$), прееклампсія ($r_s=0,340-0,635$), аномалії полові діяльності ($r_s=0,307-0,487$), щільне прикріплення плаценти ($r_s=0,305-0,523$), дистрес плода ($r_s=0,276-$

0,546), післяпологова кровотеча ($r_s=0,293-0,581$) ($p<0,05$). Також у вагітних дослідних груп виявлено зростання лептину та резистину при зниженні адипонектину, що є передумовою для розвитку оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції. Найвищий вміст лептину виявлено у ІС групі ($(54,94 \pm 1,26)$ нг/мл), що у 6,4 раза вище, ніж у групі контролю ($p<0,0001$).

У вагітних з НАСГ з НадМТ та/або ожирінням виявлено суттєві відхилення в показниках згортальної системи. Так, ПТЧ достовірно знижений у всіх групах порівняння: у ІА групі – на 3,8 % від групи контролю ($p<0,0001$); у ІВ – на 9,3 % ($p<0,0001$); у ІС групі – на 10,8 % відповідно ($p<0,0001$). Одночасно, виявлено достовірне зростання ПТІ у групах, що отримували протокольну терапію: у вагітних ІА групи – у 1,36 раза ($p<0,0001$), у пацієток ІВ групи – у 1,40 раза ($p<0,0001$), а у жінок ІС групи – у 1,47 раза ($p<0,0001$). Вміст фібриногену, що є важливим маркером не лише коагуляційного, а й запального процесу, був підвищений у всіх дослідних групах: у ІА групі – у 1,29 раза ($p<0,0001$), у ІВ групі – у 1,48 раза ($p<0,0001$), у ІС групі – відповідно у 1,61 раза в порівнянні з контролем ($p<0,0001$). Активність антитромбіну ІІІ знижувалась відповідно: у групі вагітних з НАСГ та НадМТ на 9,7 % ($p=0,001$); у групі пацієток з НАСГ та ожирінням І ступеня – на 16,2 % ($p<0,0001$); а з ожирінням ІІ ступеня – на 22,2 % ($p<0,0001$).

Про виражені порушення функціонального стану ендотелію у вагітних із НАСГ та НадМТ свідчило суттєве зростання рівня ЕТ-1 та кількості ЗЦЕ при одночасному зниженні концентрації метаболітів NO у сироватці крові. Так, рівень ЕТ-1 був вищим у 1,83 раза серед вагітних ІА групи, у 3,46 раза у пацієток ІВ групи та у 5,76 раза серед жінок ІС групи ($p<0,0001$); кількість ЗЦЕ у ІС групі зростала в 3,49 раза проти даних контролю ($p<0,0001$). Рівень нітритів/нітратів в крові у вагітних з НАСГ та НадМТ знижувався у 1,43 раза, а при НАСГ на тлі ожиріння І та ІІ – у 1,51 та 1,92 раза відповідно ($p<0,0001$).

Проведене комплексне лікування у складі вітаміну Е, УДХК та L-карнітину супроводжувалось позитивним клінічним ефектом у досягненні як відновлення функціонального стану гепатоцитів, так і одночасним зниженням

частоти розвитку таких акушерських ускладнень, як преєклампсія (11,2 % проти 30,4 % в групі порівняння, $p=0,003$) та СЗРП (4,1 % проти 20,2 %, $p=0,04$), дистрес плода (7,1 % проти 21,7 %, $p=0,009$) та плацентарна дисфункція (9,1 % проти 42,0 %, $p<0,0001$), передчасні пологи – з 15,9 % до 6,1 % ($p=0,04$), первинна слабкість пологової діяльності – з 18,8 % до 7,1 % ($p=0,03$), обструктивні пологи – з 11,5 % до 5,1 % ($p=0,04$), післяпологова кровотеча – з 13,0 % до 4,1 % ($p=0,04$). Також досягнуто зменшення частоти проведення лікарських втручань, зокрема кесарського розтину (15,3 % проти 33,3 %, $p=0,007$) та інструментальної ревізії стінок порожнини матки (2,1 % проти 8,7 %, $p=0,07$).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено, що вплив НАСГ та ожиріння на перебіг вагітності асоціюється з активацією та вираженою маніфестацією клінічних проявів НАСГ із переважанням диспептичного, больового та астено-вегетативного синдромів, а показники проатерогенної дисліпідемії у вагітних з НАСГ тісно корелюють із ІМТ ($r=0,573-0,919$) та є значущими для розвитку плацентарної дисфункції, преєклампсії, невиношування, СЗРП, аномалій прикріплення плаценти, післяпологової кровотечі. Поєднаний перебіг НАСГ та ожиріння у вагітних сприяє активації запального процесу, а виявлений дисбаланс цитокінового профілю тісно корелює з такими акушерськими ускладненнями як загроза передчасних пологів ($r_s=0,381-0,465$), дисфункція плаценти ($r_s=0,316-0,538$), преєклампсія ($r_s=0,340-0,635$), аномалія пологової діяльності ($r_s=0,307-0,487$). Наявність порушення регуляції адипокінів у вагітних з НАСГ передуює розвитку коагулопатій та гіпертензивних розладів, а виявлена ендотеліальна дисфункція є пусковим механізмом розвитку плацентарної дисфункції, СЗРП та дистресу плода ($r_s=0,431-0,593$).

Науково обгрунтовано програму ведення вагітності, пологів та профілактики ускладнень у вагітних з НАСГ та порушенням ліпідного обміну.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено діагностичну програму ведення вагітних жінок з НАСГ, що передбачає додаткове включення

до неінвазивної діагностики визначення показників ліпідного обміну та лептину, фібринолізу, цитокінового профілю, ендотеліальної дисфункції та проведення NASH-тесту і оцінку ехогенності печінки за допомогою зсувної еластографії печінки зі стеатометрією.

Розроблено і апробовано програму ефективного лікування НАСГ у вагітних з НадМТ як метод корекції акушерських і перинатальних ускладнень із застосуванням комплексу вітаміну Е, L-карнітину та урсодезоксихолевої кислоти, яка у порівнянні з протокольною терапією, усуває ознаки не лише основних клініко-біохімічних синдромів НАСГ (проатерогенну дисліпідемію, системне низькоінтенсивне автоімунне запалення та ендотеліальну дисфункцію, посилює фібринолітичну активність крові), а й підвищує функціональні можливості системи “мати-плацента-плід”. Запропонований метод лікування дозволяє достовірно знизити частоту патологічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів.

Ключові слова: вагітність, неалкогольний стеатогепатит, ендотеліальна дисфункція, ожиріння, функціональний стан печінки, ускладнення вагітності, перинатальні ускладнення, плацентарна дисфункція, прееклампсія, передчасні пологи, затримка росту плода, карнітин, урсодезоксихолева кислота.

ABSTRACT

Bahniy L. V. Clinical-pathogenetic features of the course of pregnancy and prevention of obstetric complications in women with non-alcoholic steatohepatitis on the background of obesity. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation is devoted to the optimization of pregnancy management tactics and the prevention of obstetric and perinatal complications in women with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) against the background of obesity by developing an effective program for the management and preventive treatment of NASH against the background of obesity, which, in comparison with protocol therapy, eliminates the main pathogenetic links in the development of obstetric and perinatal complications in pregnant women.

To implement the aim and objectives of the study, 167 pregnant women with NASH and abdominal obesity were examined, who were divided into 2 groups depending on the body mass index (BMI). The main group included 98 pregnant women (subgroup IA – 26 overweight pregnant women, subgroup IB – 48 pregnant women with class I obesity, subgroup IC – 24 pregnant women with class II obesity), who received the proposed course of complex therapy for three months which included part of the vitamin E at 400 IU/day, ursodeoxycholic acid 15 mg/kg per day and L-carnitine at a dose of 3 g per day. The comparison group consisted of 69 pregnant women with NASH and obesity, representative of the course of pregnancy and age (subgroup IIA – 23 overweight patients, subgroup IIB – 25 women with class I obesity, IIC – 21 pregnant women with class II obesity), who received protocol therapy. The control group included 30 practically healthy pregnant women with a physiological course of pregnancy and labor. Based on the results of the blood examination of pregnant women with NASH and obesity by means of integrated Fibro-, Steato-, NASH-tests, patients of all groups were diagnosed with steatohepatitis. High indicators of these tests were observed in pregnant women with the highest BMI (IC and IIC groups), which, respectively, were 4.23 and 4.52 times higher than the data of pregnant women in the control group ($p < 0.0001$).

In pregnant women with NASH, the clinical and laboratory severity of cytolytic, cholestatic, mesenchymal-inflammatory syndromes, hepatocellular insufficiency syndrome, hyper- and dyslipidemia was directly correlated with the degree of obesity and increased in the II-III trimesters.

At the same time, the course of pregnancy in them, in comparison with the group of healthy pregnant women, is associated with a significantly higher frequency of pregnancy complications.

In addition, the correlation analysis showed that the frequency of development of preeclampsia is positively correlated with the degree of steatosis and the stage of steatohepatitis: respectively, with S0 $r_s=0.27$ ($p<0.01$) and N0 $r_s=0.21$ ($p<0.01$) – weak strength; with S1 $r_s=0.48$ ($p<0.01$) and N1 $r_s=0.41$ ($p<0.01$) – moderate strength; with S2 $r_s=0.61$ ($p<0.01$) and N2 $r_s=0.63$ ($p<0.01$) – moderate strength; with S3 $r_s=0.83$ ($p<0.01$) and N3 $r_s=0.82$ ($p<0.01$) – strong strength. A direct correlation was also found between the increase in the frequency of fetal distress and the degree of steatosis and the stage of steatohepatitis: respectively, with S0 $r_s=0.19$ ($p<0.01$) and N0 $r_s=0.15$ ($p<0.01$) – weak strength; with S1 $r_s=0.48$ ($p<0.01$) and N1 $r_s=0.42$ ($p<0.01$) – moderate strength; with S2 $r_s=0.61$ ($p<0.01$) and N2 $r_s=0.62$ ($p<0.01$) – moderate strength; with S3 $r_s=0.80$ ($p<0.01$) and N3 $r_s=0.85$ ($p<0.01$) – strong strength. In pregnant women with NASH, a reliable direct correlation was found between the occurrence of placental dysfunction and the increase in the degree of steatosis and the stage of steatohepatitis: with S0 $r_s=0.12$ ($p<0.01$) and N0 $r_s=0.19$ ($p<0.01$) – weak strength, with S1 $r_s=0.42$ ($p<0.01$) and N1 $r_s=0.37$ ($p<0.01$) – moderate strength; with S2 $r_s=0.56$ ($p<0.01$) and N2 $r_s=0.64$ ($p<0.01$) – moderate strength, and with S3 $r_s=0.78$ ($p<0.01$) and N3 $r_s=0.87$ ($p<0.01$) – strong strength, as well as between the increase in cases of preterm labour: with S0 $r_s=0.11$ ($p<0.01$) and N0 $r_s=0.19$ ($p<0.01$) – of weak strength; with S1 $r_s=0.44$ ($p<0.01$) and N1 $r_s=0.34$ ($p<0.01$) – moderate strength; with S2 $r_s=0.58$ ($p<0.01$) and N2 $r_s=0.53$ ($p<0.01$) – moderate strength; with S3 $r_s=0.78$ ($p<0.01$) and N3 $r_s=0.81$ ($p<0.01$) – strong strength.

The highest frequency of complications in delivery was observed in the group with NASH against the background of class II obesity: preterm labour – in every 4th woman compared to the control group (OR=20,33; CI 95 % [1.05-390.99], $p=0,04$; induction of labour was performed in every third pregnant woman (OR=4.50; CI 95 % [1.00-20.14], $p=0,04$; primary weakness of labor activity was detected in every

4th patient (OR=11.60; CI 95 % [1.27-105.41], $p=0,03$). A direct, strong correlation was established between an increase in BMI in pregnant women and an increase in the volume of blood loss during delivery ($r_s=0.94$, $p<0.001$).

The obtained results of the study indicate a direct relationship between the increase in hypercholesterolemia, triglyceridemia against the background of a decrease in HDL and an increase in LDL and Apo A1 with an increase in BMI in pregnant women with the indicated ocsstetric complications. At the same time, a direct, high-strength correlation was found in all comparison groups between the values of total cholesterol ($r_s=0.836-0.919$), TG ($r_s=0.722-0.819$), LDL ($r_s=0.810-0.862$), β -lipoproteins ($r_s=0.647-0.692$), Apo A1 ($r_s=0.728-0.743$), IA ($r_s=0.571-0.624$) and impaired liver function ($p<0.01$), which according to many researchers is a predictor of the development of placental dysfunction, preeclampsia, miscarriage, FGR, postpartum bleeding, etc.

The results of the study of the cytokine profile in women with NASH on the background of obesity indicate that in the initial state in the examined groups of pregnant women, there is an increase in the level of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and insufficient increase of anti-inflammatory (IL-10) interleukins in blood serum, which may indicate the development and strengthening of the systemic inflammatory reaction during pregnancy, which are closely correlated with such obstetric complications as the threat of preterm labour ($r_s=0.381-0.465$), placental dysfunction ($r_s=0.316-0.538$), preeclampsia ($r_s=0.340-0.635$), abnormalities of uterine activity ($r_s=0.307-0.487$), placenta adherens ($r_s=0.305-0.523$), fetal distress ($r_s=0.276-0.546$), postpartum hemorrhage ($r_s=0.293-0.581$) ($p<0.05$). Also, an increase in leptin and resistin with a decrease in adiponectin was found in the pregnant research groups, which is a prerequisite for the development of oxidative stress and endothelial dysfunction. The highest leptin content was found in the IIC group ((54.94 ± 1.26) ng/ml), which is 6.4 times higher than in the control group ($p<0.001$).

Significant deviations in parameters of the coagulation system were found in pregnant women with NASH at the background of overweight and/or obesity. Thus, PTT was significantly reduced in all comparison groups: in the IIA group – by 3.8 %

of the control group ($p<0.01$); in IIB – by 9.3 % ($p<0.001$); in the IIC group – by 10.8 %, respectively ($p<0.001$). At the same time, a significant increase in PTI was found in the groups that received protocol therapy: in pregnant women of the IIA group – by 1.36 times ($p<0.001$), in IIB patients – by 1.40 times ($p<0.001$), and in women with IIC group – 1.47 times ($p<0.001$). The content of fibrinogen, which is an important marker not only of the coagulation, but also of the inflammatory process, was increased in all experimental groups: in the IIA group – by 1.29 times ($p<0.01$), in the IIB group – by 1.48 times ($p<0.001$), in the IIC group – 1.61 times, respectively, compared to the control ($p<0.001$). The activity of antithrombin III decreased accordingly: in the group of pregnant women with NASH and overweight by 9.7 % ($p<0.001$); in the group of patients with NASH and class I obesity of the first degree – by 16.2 % ($p<0.001$); and with class II obesity – by 22.2 % ($p<0.001$).

Marked violations of the functional state of the endothelium in overweight pregnant women with NASH were evidenced by a significant increase in the level of ET-1 and the amount of exfoliated circulating endotheliocytes with a simultaneous decrease in the concentration of NO metabolites in blood serum. Thus, the level of ET-1 was higher by 1.83 times among pregnant women of the IIA group, by 3.46 times among patients of the IIB group, and by 5.76 times among women of the IIC group ($p<0.01$); the number of exfoliated circulating endotheliocytes in the IIC group increased by 3.49 times compared to control data ($p<0.01$). The level of nitrites/nitrates in the blood of pregnant women with NASH and overweight decreased by 1.43 times, and in NASH against the background of class I and II obesity – by 1.51 and 1.92 times, respectively ($p<0.001$).

The complex therapy program consisting of vitamin E, UDCA and L-carnitine was accompanied by a positive clinical effect in achieving both the restoration of the functional state of hepatocytes and a simultaneous decrease in the frequency of development of such obstetric complications as preeclampsia (11.2 % vs. 30.4 % in the comparison group, $p=0,003$) and FGR (4.1 % vs. 20.2 %, $p=0,04$), fetal distress (7.1 % vs. 21.7 %, $p=0,009$) and placental dysfunction (9.1 % vs. 42.0 %, $p<0,0001$), preterm labour – from 15.9 % to 6.1 % ($p=0,04$), primary weakness of labor activity –

from 18.8 % to 7.1 % ($p=0,03$), obstructive labor – from 11.5 % to 5.1 % ($p=0,04$), postpartum bleeding – from 13.0 % to 4.1 %, ($p=0,04$) . A reduction in the frequency of medical interventions was also achieved, in particular cesarean section (15.3 % vs. 33.3 %, $p=0,00$) and uterine curettage (2.1 % vs. 8.7 %, $p=0,07$).

Scientific novelty of study findings. For the first time, it was established that the influence of NASH and obesity on the course of pregnancy is associated with the activation and pronounced manifestation of the clinical manifestations of NASH with a predominance of dyspeptic, pain and astheno-vegetative syndromes, and indicators of proatherogenic dyslipidemia in pregnant women with NASH are closely correlated with BMI ($r_s= 0.573-0.919$) and are significant for the development of placental dysfunction, preeclampsia, miscarriage, FGR, abnormalities of placental attachment, postpartum hemorrhage. The combined course of NASH and obesity in pregnant women promotes the activation of the inflammatory process, and the identified imbalance of the cytokine profile is closely correlated with such obstetric complications as the threat of preterm labour ($r_s=0.381-0.465$), placental dysfunction ($r_s=0.316-0.538$), preeclampsia ($r_s=0.340-0.635$), abnormality of labor activity ($r_s=0.307-0.487$). The presence of dysregulation of adipokines in pregnant women with NASH precedes the development of coagulopathy and hypertensive disorders, and the detected endothelial dysfunction is the trigger for the development of placental dysfunction, FGR and fetal distress ($r_s=0.431-0.593$).

The program for managing pregnancy, labour and prevention of complications in pregnant women with NASH and disorders of lipid metabolism is scientifically substantiated.

Practical significance of the obtained results. A diagnostic program for the management of pregnant women with NASH has been developed, which provides the additional inclusion in non-invasive diagnostics of the determination of indicators of lipid metabolism and leptin, fibrinolysis, cytokine profile, endothelial dysfunction and carrying out the NASH test and evaluating the echogenicity of the liver using elastography of the liver with steatometry.

A program for the effective treatment of NASH in overweight pregnant women was developed and tested as a method of correcting obstetric and perinatal complications with the use of vitamin E, L-carnitine and ursodeoxycholic acid, which, in comparison with protocol therapy, uses a set of symptoms of only the main clinical and biochemical syndromes of NASH (proatherogenic) dyslipidemia, systemic low-intensity autoimmune and endothelial dysfunction, enhances the fibrinolytic activity of blood), and also has the functional capabilities of the "mother-placenta-fetus" system.

The proposed method of treatment allows to reliably reduce the frequency of the pathological course of pregnancy, labour, postpartum and neonatal periods.

Key words: pregnancy, nonalcoholic steatohepatitis, endothelial dysfunction, obesity, functional state of the liver, pregnancy complications, perinatal complications, placental dysfunction, preeclampsia, preterm labour, fetal growth retardation, carnitine, ursodeoxycholic acid.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ. Патогенетичні аспекти формування акушерських ускладнень у вагітних із неалкогольною жирною хворобою печінки при надлишковій масі тіла (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:37-44. DOI: 10.11603/24116-4944.2020.2.11835

2. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ. Особливості клініко-лаборних показників у вагітних з неалкогольною жирною хворобою печінки та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;1(47):5-13. DOI: 10.35278/2664-0767.1(47).2021.242659

3. Багній ЛВ. Клінічна характеристика неалкогольної жирної хвороби печінки у вагітних на тлі ожиріння різного ступеня. Актуальні питання

педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;(2):47-56. DOI: 10.11603/24116-4944.2021.2.12606

4. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ. Вплив ключових факторів ризику неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних. Запорізький медичний журнал. 2022;24(3):301-309. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.3.252654 **(WEB OF SCIENCE)**.

5. Багній ЛВ. Клінічний перебіг пологів у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;(2):119–128. DOI: 10.11603/24116-4944.2022.2.13482

6. Bahniy LV, Heriak SM, Bahniy NI. The state of cytokine profile in pregnant women with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of non-alcoholic steatohepatitis with varying degrees of comorbid obesity under the influence of the developed complex therapy program. Zaporozhye medical journal. 2023 Mar;25(2):136-141. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.2.268274 **(WEB OF SCIENCE)**.

7. Bahniy L, Heryak S, Bahniy N. Nonalcoholic Fatty Liver disease: Approaches in the Development of Obstetric Complications in the Pregnant Woman with Overweight. Acta Scientific Gastrointestinal Disorders. 2021 Sep;4(9):43-50. DOI: 10.31080/ASGIS.2021.04.0305

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Багній Л, Швамберк Е, Боампонг Е. Функціональний стан печінки у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом і надлишковою масою тіла. В: Матеріали ХХІV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2020, с. 79.

9. Bahniy LV, Heryak SM, Bahniy NI. Functional condition of the liver in pregnant with non-alcoholic steatohepatitis and overweight. In: Abstracts of II

International Scientific and Practical Conference Innovative development of science and education; 2020 April 26-28; Athens. Athens; 2020. p. 62-64.

10. Багній ЛВ. Патогенетичні передумови акушерських ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом і надлишковою масою тіла. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Імплементация міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології; 2020 лют. 27-28; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 72.

11. Багній Л. Особливості лабораторного контролю у діагностиці неалкогольного стеатогепатиту у вагітних із надмірною масою тіла. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 99-100.

12. Багній ЛВ. Особливості лабораторного контролю у діагностиці неалкогольного стеатогепатиту у вагітних із надмірною масою тіла. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання сучасного акушерства; 2021 квіт. 8-9; Тернопіль. Тернопіль; 2021, с. 94-95.

13. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ, Стельмах ОЄ. Особливості клініко-функціонального перебігу вагітності у жінок із неалкогольним стеатогепатитом та надмірною масою тіла на етапі диспансерного спостереження. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2021, с. 107.

14. Багній Л. Оцінка ліпидограми у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі різного ступеня ожиріння. В: Матеріали конгресу XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2022 квітня 13-15; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2022, с. 73.

15. Bahniy L. Clinical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in pregnant women with varying degrees of obesity. In: Abstract book EASL NAFLD Summit 2022; 2022 September 15-17; Dublin. Dublin; 2022. p. 115-117.

16. Багній ЛВ. Клінічний перебіг пологів у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології; 2023 квіт 6-7; Тернопіль. Тернопіль; 2023, с. 76-78.

17. Bahniy L, Heryak V, Korda M. Cytokine 's level during the pregnancy with non-alcoholic steatohepatitis and obesity under the developed complex therapy program. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 квітня 10-12; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2023, с. 103-104.

18. Bahniy L. Delayed interval delivery in multifetal pregnancy. In: Open Medical Institute Maternal and Infant Health; 2023 May 14-20; Salzburg. Salzburg; 2023, p. 25-32.

19. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ. Фібринолітична активність плазми крові у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі різного ступеня ожиріння. В: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 червня 16-17; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2023, с. 79-80.

20. Bahniy L. Cytokine's level during the pregnancy with MASH and obesity under the developed complex therapy program. In: Abstract book EASL SLD Summit 2023; 2023 September 21-23; Prague. Prague; 2023, p. 76-77.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	20
Вступ	22
Розділ 1 Сучасні аспекти патогенезу і значимість неалкогольного стеатогепатиту у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень (огляд літератури)	30
1.1 Епідеміологія, причини розвитку неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння і їх вплив на перебіг вагітності	30
1.2 Роль обмінних порушень при неалкогольному стеатогепатиті у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень вагітності	39
1.3 Вплив ендотеліальної дисфункції та системного запалення на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння	49
1.4 Перспективні способи обмінних корекції порушень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння	60
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	70
2.1 Клінічна характеристика обстежених вагітних та дизайн дослідження	70
2.2 Методики лікування обстежених вагітних	76
2.3 Клінічна характеристика обстежених груп вагітних	77
2.4 Лабораторні та інструментальні методи дослідження	82
2.5 Оцінка фетоплацентарного комплексу та стану плода	86
2.6 Статистична обробка результатів дослідження	89

Розділ 3 Особливості перебігу вагітності, стану плода та новонародженого, даних функціонального стану печінки у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння, які отримували базисну терапію	91
3.1 Клінічна характеристика та акушерський статус обстежених вагітних	91
3.2 Особливості ураження печінки у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння, виявлених шляхом неінвазивної діагностики та інструментальних методів дослідження	105
3.3 Особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та різного ступеня ожиріння, які отримували протокольну терапію	114
Розділ 4 Взаємозв'язок між порушеннями ліпідного метаболізму, цитокінового профілю, ендотеліальної дисфункції, стану системи фібринолізу у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння	133
4.1 Зміни ліпідного метаболізму у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння різного ступеня	133
4.2 Зміни цитокінового профілю у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та різного ступеня ожиріння	137
4.3 Особливості змін рівня адипоцитокінів в сироватці крові у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та різного ступеня ожиріння	141
4.4 Діагностично-прогностичні особливості змін системи фібринолізу, плазмового та тромбоцитарного гомеостазу у	

вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня	143
4.5 Зміни ендотеліальної функції судин у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння різного ступеня	146
Розділ 5 Ефективність корекції акушерських та перинатальних ускладнень застосуванням вдосконаленої програми лікування у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння різного ступеня	151
5.1 Клінічна ефективність комплексної терапії у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння різного ступеня	151
5.2 Динаміка показників ліпідограми, цитокінового профілю, ендотеліальної дисфункції, стану системи фібринолізу, адипонектину та лептину у вагітних під впливом запропонованої комплексної терапії	159
5.3 Вплив на перебіг вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у жінок із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння різного ступеня, запропонованої комплексної терапії	173
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	187
Висновки	206
Практичні рекомендації	210
Список використаних джерел	211
Додатки	250

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АДМА – асиметричний диметиларгінін
АлАТ – аланін амінотрансфераза
АО – абдомінальне ожиріння
АсАТ – аспартат амінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
ВЖК – вільні жирні кислоти
ВР – відносний ризик
ВШ – вірогідність шансів
ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза
ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація
ЕТ-1 – ендотелін-1
ЗХС – загальний холестерин
ЗЦЕ – злучені циркулюючі ендотеліоцити
ІА – індекс атерогенності
ІЛ – інтерлейкін
ІМТ – індекс маси тіла
ІР – індекс резистентності
КТГ – кардіотокографія плода
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ЛФ – лужна фосфатаза
МА – маткові артерії
МС – метаболічний синдром
НадМТ – надлишкова маса тіла
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ – неалкогольний стеатогепатит

НФА – неферментативна фібринолітична активність

ОС – обвід стегон

ОТ – обвід талії

ПАПГ – потенційна активність плазміногена

ПВНПП – передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти

ПІ – пульсаційний індекс

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

ПТІ – протромбіновий індекс

ПТЧ – протромбіновий час

СЗРП – синдром затримки росту плода

С/Д – систоло-діастолічне співвідношення

СМА – середньомозкова артерія

С-РБ – С-реактивний протеїн

СФА – сумарна фібринолітична активність

ТГ – тригліцериди

УДХК – урсодезоксихолева кислота

ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α

ФФА – ферментативна фібринолітична активність

ЦД2 – цукровий діабет 2 типу

Аро А1 – аполіпротеїн А1

MDA – малоновий діальдегід

NO – оксид азоту

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними ВООЗ у 90 % жінок з надлишковою масою тіла вже у віці 20-25 років виявляють ранні прояви стеатозу печінки, який впродовж наступних п'яти років життя веде до неалкогольного стеатогепатиту [201]. Пусковим механізмом їх розвитку вважають порушення ліпідного обміну, а жінки із надлишковою масою тіла та дисліпідемією є загрозові з розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, у генезі яких значна роль віддається метаболічним порушенням у печінці [5, 6, 14]. Обґрунтуванням запланованого дослідження є прогресивне зростання частоти захворюваності на ожиріння. За даними експертів ВООЗ (2022) до 2030 року кількість пацієнтів з надлишковою масою тіла росте на 11 %, що, відповідно, буде призводити до збільшення частоти розвитку ускладнень у вагітних [205].

Медико-соціальне значення ожиріння полягає в тому, що воно створює передумови для розвитку артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, безпліддя та інших захворювань. Враховуючи конституційні особливості жінок та часте недотримання основ раціонального харчування, порушення ліпідного обміну у жінок молодого віку, які мають вже репродуктивний потенціал стрімко зростає, при цьому ожиріння у вагітних поширеність за даними статистики відмічається в межах від 9 % до 20 % [4, 5, 8, 18, 23].

Значне число досліджень присвячено даній проблематиці у вагітних відповідно до порушень ліпідного обміну, метаболічного синдрому, цукрового діабету та їх ускладнень артеріальною гіпертензією, тощо [30-34, 41]. Проте дослідники не достатньо звертали увагу на роль печінки у ліпідному обміні та ризику розвитку стеатозу і неалкогольного стеатогепатиту у молодому віці, які суттєво погіршують перебіг вагітності і пологів. У доступній літературі є невелика кількість досліджень, присвячених вивченню основних маркерів печінкового обміну у вагітних [13, 44, 89]. Переважно вони стосуються

діагностики холестази та вірусних гепатитів. У той же час в спеціальній літературі виявлено окремі дослідження патогенетичних механізмів функціональних порушень печінки у жінок з порушенням ліпідного обміну та особливості перебігу вагітності та пологів при даній патології [154, 179, 186]. У дослідженнях Камінського В. В. та Бойчук О. Г. [201] висвітлено негативний вплив НАЖХП на підвищення частоти невиношування та прееклампсії. Велика кількість дослідників вказують, що у пацієнтів з абдомінальним ожирінням від 20 % до 30 % випадків виявляються порушення функції печінки у вигляді різних форм НАЖХП [2, 9, 100, 114]. При цьому, у 25 % вагітних з НАЖХП розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), що проявляється підвищенням печінкових трансаміназ без ідентифікованих причин пошкодження гепатоцитів [13, 158, 163]. Оскільки тенденції поширення НАЖХП у вагітних з ожирінням зростають, виникнення акушерських і перинатальних ускладнень таких як прееклампсія, гестаційний діабет, передчасні та обструктивні пологи, передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти, синдром затримки росту плода, дистрес плода та макросомія плода срияють збільшенню частоти оперативного розродження та пологового травматизму [11-14]. Клінічні прояви НАЖХП переважно малосимптомні, а за результатами досліджень Конькова Д. Г. (2022), Deepika J. (2012), Kutchi I. (2020) можна зробити висновок, що інтенсивність клінічної симптоматики позитивно корелює з підвищенням ІМТ [46, 136, 212]. 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 [122, 241]. Разом з тим, на сьогоднішній день не розроблено також діагностично-прогностичних критеріїв своєчасного прогнозування, ранньої діагностики і лікування вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожирінням та з метою попередження акушерських та перинатальних ускладнень. Саме тому вважаємо дослідження даної проблеми своєчасним та актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр акушерства та гінекології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та профілактики ускладнень у жінок із порушенням репродуктивної функції та при супутній соматичній екстрагенітальній патології» (номер державної реєстрації 0116U003909) та «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U000361), в яких дисертант є співвиконавцем.

Мета дослідження: удосконалити тактику ведення вагітності та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння шляхом розробки ефективної, патогенетично обґрунтованої програми ведення і превентивного лікування основного захворювання у вагітних.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз особливостей клінічного перебігу, лабораторно-інструментальних маркерів та виявити основні фактори ризику розвитку порушень, що виникають у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом.
2. Встановити особливості перебігу вагітності, пологів та стану плода у жінок з ожирінням на фоні неалкогольного стеатогепатиту.
3. Дослідити показники ліпідного обміну, біохімічні маркери стеатозу гепатоцитів, цитокінового профілю, функції ендотелію, функціонального стану згортальної системи у вагітних з порушенням ліпідного обміну та неалкогольним стеатогепатитом та їх роль у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.
4. Визначити особливості змін маткового-плацентарно-плодового комплексу у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ і ожиріння.

5. Розробити програму ведення вагітності, пологів, лікування та профілактики ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом та порушенням ліпідного обміну на фоні надлишкової маси тіла.

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності у жінок із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.

Предмет дослідження: клініко-лабораторні прояви порушень функції печінки при ожирінні, їх вплив на перебіг вагітності, пологів та стан плода, удосконалення тактики лікування, розродження та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

Методи дослідження: загально-клінічні (анамнез, об'єктивне дослідження, антропометричне вимірювання, біохімічний аналіз крові); лабораторні (ліпідний спектр крові: концентрація загального холестеролу, триацилгліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів високої щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності, аполіпопротеїну А1, індекс атерогенності, вміст лептину; загальний коагуляційний потенціал крові (ПТЧ, ТЧ), фібринолітична активність плазми (СФА, ФФА, НФА), потенційна активність плазміногену, рівень фібриногену в плазмі крові, антитромбін ІІІ); імуноферментні: показники цитокінового профілю крові ІЛ-1, -6, -10, ФНП α , адипокінів; дослідження функції ендотелію: визначення ендотелій залежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії, а також за вмістом в крові стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів), ендотеліну – 1; інструментальні: ультразвукові дослідження, БПП, доплерометрія судин маткових артерій та артерій пуповини, середньомозкової артерії.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше виявлено ключові фактори ризику акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.

Уточнено наукові дані про вплив НАСГ та ожиріння на перебіг вагітності, що проявляється вираженою маніфестацією клінічних проявів НАЖХП із переважанням астено-вегетативного, диспептичного та больового синдромів.

Виявили, що зміни ліпідного обміну тісно корелюють із ІМТ ($r_s=0,573-0,919$) та є значущими для розвитку преєклампсії, аномалій прикріплення плаценти, післяпологової кровотечі. Поєднаний перебіг НАСГ на тлі ожиріння у вагітних сприяє вираженому запальному процесу, а виявлений дисбаланс цитокінового профілю тісно корелює з такими акушерськими ускладненнями як загроза передчасних пологів ($r_s=0,381-0,465$), дисфункція плаценти ($r_s=0,316-0,538$), преєклампсія ($r_s=0,340-0,635$), аномалія пологової діяльності ($r_s=0,307-0,487$). Наявність порушення регуляції адипокінів у вагітних з НАСГ передуює розвитку коагулопатій та гіпертензивним розладам, а виявлена ендотеліальна дисфункція є пусковим механізмом розвитку плацентарної дисфункції, СЗРП та дистресу плода.

Доповнено наукові дані про вплив порушень функціонального стану печінки та вуглеводно-ліпідних розладів на стан маткового-плацентарно-плодового комплексу.

Розроблена і оприлюднена діагностично-лікувальна програма ведення вагітності та профілактики ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом та порушенням ліпідного обміну.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі отриманих результатів комплексного дослідження функціонального стану печінки, ліпідного обміну, гомеостазу інтерлейкінів та адипоцитокінів аполіпопротеїну А1 та лептину, гемокоагуляційної ланки та ендотеліальної дисфункції розширено уявлення про особливості клінічного перебігу вагітності та пологів на тлі неалкогольного стеатогепатиту та надлишкової маси тіла.

Розроблено рекомендації щодо ведення вагітних жінок з НАСГ: поряд з традиційними клініко-біохімічними та інструментальними методами дослідження рекомендовано включити до неінвазивної діагностики визначення показників ліпідного обміну та лептину, фібринолізу, цитокінового профілю, ендотеліальної дисфункції та проведення NASH-тесту, а для підвищення ефективності ультразвукової діагностики НАСГ доцільно проводити оцінку ехогенності печінки за допомогою зсувної еластографії печінки зі стеатометрією.

Розроблено програму ефективного лікування НАСГ у вагітних з надлишковою масою тіла як метод корекції акушерських і перинатальних ускладнень із застосуванням комплексу вітаміну Е, L-карнітину та урсодезоксихолевої кислоти, що у порівнянні з базисною терапією, усувають ознаки основних клініко-біохімічних синдромів НАСГ, атерогенну дисліпідемію, нормалізують ланки системного запалення та ендотеліальної дисфункції, посилюють фібринолітичну активність крові, що дає змогу підвищити функціональні можливості системи “мати-плацента-плід”. Запропонований метод профілактики дозволяє знизити частоту патологічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів. Доведено доцільність призначення розробленої нами програми ведення вагітності для профілактики і лікування акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних.

Результати дисертаційного дослідження впровадженні в навчальний процес кафедр акушерства та гінекології № 1, № 2 та факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, кафедр акушерства та гінекології № 2 та факультету післядипломної освіти Вінницького національного університету імені М. І. Пирогова, кафедри акушерства, гінекології, педіатрії та дитячої хірургії Волинського національного медичного університету імені Лесі Українки, кафедри акушерства і гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету, у практику роботи відділень акушерської та екстрагенітальної патології вагітності Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина», Тернопільського міського

перинатального центру, гастроентерологічного відділення КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», терапевтичного відділення КНП «Міська комунальна лікарня № 3» Тернопільської міської ради, КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини», КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» Волинської обласної ради, КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр» ІФОР, КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету, КНП «Пологовий будинок № 1» Одеської міської ради, КНП «Пологовий будинок» Рівненської міської ради, КП «Хмельницький міський перинатальний центр» Хмельницької міської ради, КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр».

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою особисто виконано пошук та аналіз наукової літератури відповідно до теми дисертації. Разом з науковим керівником визначено мету та завдання досліджень, обрано методи виконання роботи. Дисертанткою особисто проведено патентний пошук, відбір пацієнток, розподіл їх на групи, клінічне та інструментальне обстеження вагітних, призначення різних варіантів терапії та оцінка отриманих даних, а також статистичний аналіз результатів дослідження, написано самостійно всі розділи дисертації. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Дисертанткою підготовлені доповіді про результати дослідження, написані та подані до друку статті і тези в матеріалах конференцій.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи оприлюднені на II International Scientific and Practical Conference (Афіни, 2020), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Імплементация міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (Тернопіль, 2020), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2021), XV з'їзді Асоціації акушерів-

гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2021), міжнародних медичних конгресів студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019-2023 р), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (Тернопіль, 2021), міжнародному саміті «European Association for the Study of the Liver NAFLD 2022» (Дублін, 2022), LXIV та LXVI підсумкових університетських науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2021, 2023 р), міжнародному семінарі Open Medical Institute «Maternal and Infant Health» (Зальцбург, Австрія), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2023), міжнародному саміті «European Association for the Study of the Liver SLD Summit 2023» (Прага, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, із них 6 статей у фахових наукових виданнях (2 – у виданні, що в базі даних Web of Science), 1 стаття – в іноземному журналі та 13 публікацій у матеріалах вітчизняних і міжнародних конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 280 сторінках та включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що містить 360 найменувань, (280 – латиною та 80 – кирилицею), додатки. Роботу ілюстровано 47 таблицями та 25 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 69 сторінках.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ І ЗНАЧИМІСТЬ
НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У РОЗВИТКУ
АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ВАГІТНИХ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія, причини розвитку неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння і їх вплив на перебіг вагітності

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) визначається як більш прогресуючий процес НАЖХП із запаленням та пошкодженням гепатоцитів (стеатогепатит); як правило, НАСГ є найпоширенішою формою НАЖХП в клініці, що супроводжується перичелюлярним фіброзом, який може прогресувати до цирозу, гепатоцелюлярної карциноми та трансплантації печінки [152, 153, 334, 343]. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) (K76.0) – це “парасольковий” термін, який включає прогресуючі стани печінки, що різняться за ступенем тяжкості ураження та наслідком фіброзу [147, 151].

На сесії World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (WGOGG, Женева, 2012) було розглянуто питання «неалкогольної жирової хвороби печінки і неалкогольного стеатогепатиту», та зроблено наступний висновок, що НАСГ є найважчою формою НАЖХП, яка визначається накопиченням жиру в печінці, вміст якого перевищує 5 % від її ваги [116].

НАЖХП найчастіше пов'язаний з метаболічним синдромом, гіперліпідемією (зниженням ліпопротеїдів високої щільності та підвищенням холестеролу і тригліцеридів), гіпертонією, резистентністю до інсуліну [175, 219].

Водночас чинниками ризику розвитку даної патології може бути різке повне парентеральне харчування, порушення харчової поведінки [35, 58, 69], вживання їжі з високим вмістом фруктози [61], синдром мальабсорбції (дефіцит надходження метіоніну, холіну, необхідних для синтезу лецитину),

дивертикульоз кишечника із синдромом надмірного бактеріального росту, регіональна ліподистрофія [78], вплив медикаментозних засобів (тетрациклін, ніфедипін, глюкокортикоїди, естрогени) [163], хірургічні втручання (єюноілеальний анастомоз, гастропластика, біліарнопанкреатична стома, обширна резекція тонкої кишки, хвороба Вільсона Коновалова, хвороба Вебера – Крісчена та інші [170, 228, 263, 301].

У вагітних факторами ризику виникнення НАЖХП є гіподинамія, поява надлишкової ваги, сповільнення обміну речовин у зв'язку з підвищенням рівня прогестерону. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2025 року кількість хворих з кожним роком буде зростати як в розвинених, так і в країнах, що розвиваються, і досягне 2 мільярдів людей [117, 159, 311].

Клінічні особливості захворювання печінки неалкогольної етіології вперше було описано Ludwig у 1980 році. Ним було виділено два основних діагностичних критерії: ознаки жирової дистрофії з лобулярним гепатитом та відсутність алкоголізму в анамнезі [340]. Перший опис даного стану і до сьогодні залишається доречним, оскільки неалкогольне ураження печінки проходить ряд стадій, що охоплює широкий клінічний спектр, починаючи від неалкогольної жирової печінки до НАСГ, перенесеного фіброзу, цирозу, що в кінцевому результаті представляє все більшу проблему для здоров'я населення [139, 179, 205, 254, 300]. Підтвердженням хвороби є виявлення у пацієнтів із НАСГ підвищеної активності печінкових ферментів в крові і результатів методів неінвазивних досліджень [161, 297, 331].

Досить тривалий час жирова хвороба печінки вважалася відносно доброякісним захворюванням, яке найчастіше розвивалося при цукровому діабеті 2 типу та ожирінні. Сучасні методи дослідження дозволяють поряд з вірусними ураженнями печінки активно вивчати хронічні запальні захворювання печінки неінфекційної етіології [146]. На даний момент встановлено, що існує значна частина хворих з клініко-лабораторними проявами хронічного дифузного ураження печінки без наявності маркерів вірусної інфекції і генетичних аномалій, у яких етанол не може бути визнаний етіологічним

фактором [6, 14, 149, 254]. У зв'язку з цим стало можливим окреслити самостійну нозологічну форму хронічних уражень печінки, не пов'язану з вживанням етанолу і названу НАЖХП.

За останні роки в роботах багатьох авторів, зокрема E. M. Brunt [122], R. V. Ratziu [294], R. Loomba [233], показано, що у осіб, які не вживають алкоголь у токсичних дозах і не заражених вірусним гепатитом С, відкладення тригліцеридів в печінці може супроводжуватися запальною реакцією, яка в свою чергу призводить до розвитку фіброзу і переходить у цироз. Ці дослідження дозволили виділити окрему нозологічну форму гепатиту – неалкогольний стеатогепатит.

НАЖХП тісно пов'язана із зайвою вагою або ожирінням та метаболічним синдромом. Недавній метааналіз Zobair M. Younossi (2016), в якому брали участь понад 8,5 мільйонів осіб з 22 країн, показав, що 51,34 % (95 % ДІ: 41,38–61,20) пацієнтів із НАЖХП страждають на зайву вагу або ожиріння, 69,16 % (95 % ДІ: 49,91–83,46 %) мають дисліпідемію, 22,51 % (95 % ДІ: 17,92–27,89) цукровий діабет 2 типу, 39,34 % (95 % ДІ: 33,15–45,88) гіпертонічну хворобу та 42,54 % (95 % ДІ: 30,06- 56.05) метаболічний синдром [353].

НАЖХП тісно асоційована з ожирінням, особливо абдомінальним, метаболічним синдромом (МС), що значно підвищує кардіоваскулярний ризик, таким чином відображається на захворюваності та тривалості життя [255]. Через збільшення поширеності метаболічного синдрому та ожиріння НАЖХП та НАСГ значно набирають розповсюдження у світі. Таким чином НАЖХП у вигляді НАСГ може стати важливим показанням для проведення трансплантації печінки [77, 98, 108, 112]. Постійне зростання ожиріння та цукрового діабету 2 типу веде до швидкої поширеності НАЖХП [256, 276].

Інтерес до НАЖХП, а саме НАСГ, загострився через зростаючий вплив на здоров'я в світі. У США кількість НАСГ за прогнозами ВООЗ кількість випадків збільшиться з 83,1 млн. у 2015 році (~ 25 % від загальної кількості населення) до 100,9 млн. у 2030 році [115, 116, 153, 189]. Неалкогольна жирова хвороба печінки в Північній Америці та Європі (~ 83% пацієнтів) зазвичай

супроводжується центральним ожирінням. Разом з тим, в Азії є значний відсоток пацієнтів із «худорлявим НАСГ», які мають нормальний індекс маси тіла (ІМТ), що свідчить про певні обмеження ІМТ для визначення надлишкової маси тіла (ІМТ>23) (що є нижчим, ніж у Північній Америці та Європі (ІМТ>25)). Поширеність НАСГ в країнах Європи також є високою, де ~ 25 % від загального населення має тенденцію до розвитку даного захворювання. Однак розповсюдженість по регіонах варіює від 8 % у Румунії до 45 % у Греції [63, 186, 202, 342].

Згідно з результатами клінічно-епідеміологічного дослідження DIREG 2 у Східній Європі серед 50145 амбулаторних пацієнтів частка осіб із встановленим діагнозом НАСГ складала 37,3 %. Поширеність НАСГ (за виключення цирозу печінки) зростала в міру збільшення віку пацієнтів з 2,90 % (12-17 років) до 42,96 % (60-69 років) [187].

В Україні відсутня статистична інформація щодо НАЖХП на стадії НАСГ у вагітних за останні 10 років. Однак, є фактом наявність позитивного кореляційного зв'язку між інсулінорезистентністю та метаболічним синдромом у 80 % пацієнтів з НАЖХП [12, 17, 30]. Згідно з результатами епідеміологічного дослідження PRELID 2 у 2015-2016 році Степанов Ю. М. у своїй роботі серед 5000 амбулаторних пацієнтів показав, що 4698 (93,96 %) пацієнтів задовольняли критеріям наявності НАЖХП, із них неалкогольний стеатоз було діагностовано в 3153 (62,72 %) пацієнтів, неалкогольний стеатогепатит – у 1517 (30,30 %) пацієнтів, цироз печінки — у 44 (0,88 %) пацієнтів. Та лише в 3571 (71,42 %) пацієнта діагноз був підтверджений, а 1429 (28,58 %) пацієнтів мали непідтверджений діагноз НАЖХП [68].

НАЖХП має дуже різні темпи прогресування, що залежить від віку, статі та клінічних проявів. Така мінлива природна історія НАЖХП відображає різноманітні, але конвергентні впливи навколишнього середовища, мікробіома, метаболізму, супутніх захворювань та генетичних факторів ризику. Важливість генетичних, та потенційно мікробіомо-пов'язаних факторів ризику були підкреслені у ході досліджень ступеню тяжкості НАЖХП серед членів сім'ї, де

діагностована НАЖХП. Виявлено кілька факторів генетичного ризику, які збільшують ризик виникнення НАСГ. Серед них найбільш взаємопов'язаний є однонуклеотидний поліморфізм гена PNPLA3, який регулює ліполіз жирових крапель гепатоцитів, є найбільш сильним генетичним варіантом розвитку хвороби, а ризик виникнення НАЖХП у жінок із цим варіантом зростає лише в тому випадку, коли співіснує з ожирінням, демонструючи додаткові наслідки генетичних та екологічних чинників цього захворювання [33, 104, 226, 312].

За даними ВООЗ, ожирінням страждають у теперішній час близько 1,7 млрд людей з тенденцією до щорічного зростання [56, 63]. Окремі науковці виділяють НАЖХП як невід'ємний компонент метаболічного синдрому [54, 71]. У ході численних досліджень було виявлено, що у пацієнтів з АО, а також з іншими метаболічними порушеннями, у більшому відсотку випадків виявляють порушення функціонального стану печінки у вигляді НАЖХП, а саме НАСГ [5, 7, 14]. Метааналіз досліджень Dulai P. S. у 2017 році показав, що понад 80 % пацієнтів із НАЖХП відмічали зайву вагу або ожиріння, 72 % мали дисліпідемію [148]. Наведені дані підтверджують, що НАЖХП – це печінковий корелат метаболічного синдрому, системного розладу енергетичного гомеостазу та часто супроводжується вісцеральним ожирінням. Тому вважають, що збільшення чисельності виявлених випадків НАЖХП обумовлене зростанням поширеності в останні десятиліття ожиріння [109], ЦД2 [127], вживанням калорійної їжі та малорухомим способом життя [125,126]. Так, НАЖХП діагностують у 90 % пацієнтів на ожиріння [109], в 70 % хворих з ЦД2 [128], та лише у 10-15 % осіб із нормальним індексом маси тіла [129].

Таким чином, серед безлічі факторів і механізмів (ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія, прийом деяких медикаментів, синдром мальабсорбції, ліподистрофії, хвороба Вільсона-Коновалова та ін.), які можуть сприяти розвитку НАЖХП, більшість дослідників в першу чергу виділяють вагомість дисліпідемії та ожиріння, особливо вісцерального [132, 133]. Патогенез НАЖХП складний та багатовекторний і включає механізми, асоційовані з ожирінням і запаленням: атерогенна дисліпідемія, що приводить

до оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, хронічного запалення, і зміни секреції адипоцитокінів [133, 134]. Більш детально ці механізми будуть розглянуті в наступних підрозділах.

Зазвичай НАЖХП пов'язана з метаболічними захворюваннями, включаючи ожиріння, цукровий діабет II типу, дисліпідемію та метаболічний синдром [53, 55, 56, 60, 75], веде до розвитку серцево-судинних захворювань, нейроендокринних порушень, тромбоемболій, полікістозу яєчників, раку ендометрію, а також негативно впливають на репродуктивну функцію жінки, погіршують перебіг вагітності та ведуть до розвитку багатьох акушерських ускладнень. У свою чергу, надлишкова маса тіла була визнана вагомим фактором ризику під час вагітності більше ніж 50 років назад [4, 6, 8, 14, 34]. Крім того, ожиріння пов'язане з більшим ризиком безпліддя та ускладненнями під час пологової діяльності. [16, 20, 28, 143]. Ожиріння є значним фактором ризику для матері через збільшення ризику розвитку гестаційного діабету на 32 % [38], гестаційної гіпертензивної хвороби на 37 % [45], прееклампсії на 27,5 % [47], еклампсії на 16 %, тромбоемболічних явищ та ускладнень наркозу під час акушерських втручань – 23 % [50]. Крім того, він є важливим фактором ризику для плода – 19 % [47].

Наявність метаболічного синдрому, що характеризується збільшенням окружності талії (ожиріння), гіперглікемією, дисліпідемією та артеріальною гіпертензією, є вагомим фактором ризику НАЖХП. Взаємозв'язок між НАЖХП та МС може бути двонаправленим, особливо стосовно діабету та артеріальної гіпертензії, це означає, що МС не лише збільшує ризик НАСГ, але також НАЖХП може посилити клінічні особливості перебігу метаболічного синдрому. Таким чином, ефективне лікування НАСГ може мати додатковий терапевтичний ефект для покращення перебігу метаболічного синдрому.

Шкідливому впливу НАЖХП та метаболічного синдрому на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та розвиток неонатальних ускладнень присвячено багато вітчизняних та закордонних праць [46, 55, 59, 66, 88], проте у них лише частково висвітлено вплив НАСГ та окремих компо-

ментів метаболічного синдрому на перебіг вагітності, а саме порушення ліпідного обміну [36, 65], артеріальної гіпертензії [23, 64], інсулінорезистентності [101, 102], не враховуючи їх поєднаного впливу.

У першому триместрі вагітності на фоні порушення функціонального стану печінки та надлишкової маси тіла і ожиріння існує підвищений ризик мимовільного переривання вагітності [13, 28, 253]. У другому та третьому триместрах серед ускладнень у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом переважають гестаційна гіпертензія (38 %) та цукровий діабет (27 %), прееклампсія та еклампсія (29 % та 14 %), що демонструють роль метаболічних порушень у вагітних жінок із ожирінням [194, 254, 282, 320]. Діагностована при цьому макросомія у 26% вела до індукції пологів, операції кесарського розтину та ускладнень аналгезії [127, 133, 139, 141]. У післяпологовому періоді ожиріння має зв'язок з виникненням глибокого венозного тромбозу у 36 %, післяпологової кровотечі у 26 % та інфекційних ускладнень у 15 % [5, 9, 14, 41, 44].

Тарасенко К. В. та Громова А. М. (2011) провели анкетування 267 вагітних із метаболічним синдромом та ожирінням. Серед наведених результатів первинне безпліддя було у 14,3 % жінок, вторинне – у 9,1 %. А також був виявлений при попередніх вагітностях у 11,1 % випадків самовільний викидень [70].

Фетоплацентарна дисфункція на фоні НАСГ та компонентів метаболічного ожиріння, згідно з даними досліджень Lee Y. W. (2017), Lao T. T. (2020) була діагностована в 35-71 % випадків, синдром затримки росту плода – в 47 % [149, 215].

Leila Meghelli (2020) вивчала вплив гестаційного діабету на розвиток акушерських і неонатальних ускладнень у вагітних з надмілишковою масою тіла. Серед 354 жінок у 46,7 % вагітність завершувалась передчасними пологами, у 16,7 % – виявлено прееклампсію, гестаційну гіпертензію. Показник макросомії плода становив 19,4 %, а перевід плода у відділення інтенсивної терапії новонароджених був зафіксований у 9,2 % [251].

F. Azzaroli та G. Mazzella (2020) зясували, що у I триместрі вагітності у жінок з порушенням ліпідного обміну серед 463 обстежених у 10 % розвивалась преєкламсія, що завершувалась передчасними пологами [95].

У роботі Maya Ram (2020) наведено результати анкетування 480010 жінок з одноплідними пологами та 7870 з багатоплідними пологами, у яких виявлено одні з наступних ускладнень: преєкламсія у 24 % , гестаційний діабет у 16 % або передчасні пологи до (32 ± 7) тижнів у 9 %. На фоні ожиріння при одноплідній вагітності ризик передчасних пологів є більшим за індексом достовірності (ВШ = 3,10; ДІ 95 % [2,96–3,24], ніж при багатоплідній вагітності ВШ = 1,74; ДІ 95 % [1,37–2,20] [292].

Imran Kutchi (2020) представив наведені результати ускладнень вагітності когортного дослідження у жінок з $IMT \geq 25$ кг/м² . Серед 100 пацієнток у 50% була проведена індукція пологової діяльності, у 17 % з яких пологи завершилися кесарським розтином, у 23 % – виявлена післяпологова кровотеча [212].

S. Y. Chu , S. Y. Kim (2007) навели результати мета аналізу серед 127 випадків у вагітних з ожирінням. Серед них у 47% з них вагітність завершилась кесарським розтином [131]. Науковці дотримуються думки, що пологи через природні пологові шляхи у жінок з ожирінням веде до значних акушерських та неонатальних ускладнень, такі як дистоція плечиків (16 %) [13, 16, 87, 132, 202], макросомія плода (24 %), меконіальна аспірація (9 %) [203, 204], клінічно вузький таз (35%) [146,147]. Існує думка, що збільшений ризик кесарського розтину тісно пов'язаний з дискоординованою пологовою діяльністю та індукцією пологів у жінок, що страждають ожирінням та метаболічним синдромом [15].

Значні епідеміологічні дослідження вказують на зв'язок НАХЖП із субклінічним атеросклерозом та збільшенням поширеності клінічно маніфестованого кардіоваскулярного ризику [267, 301].

Дані, виявлені у багатьох дослідницьких роботах [150, 298, 309, 328], свідчать про те, що харчування та ожиріння матері відіграють ключову роль у

розвитку метаболічного синдрому дисліпідемії та НАЖХП у потомства. До 32 % жінок репродуктивного віку страждають ожирінням, що, ймовірно, сприяє ранньому дитячому ожирінню та асоційованій НАЖХП їх дітей. Так, НАЖХП у немовлят, народжених від матерів, що страждають ожирінням, починається внутрішньоутробно, про що свідчить зростання на 68% внутрішньопечінкових ліпідів у цих новонароджених. Стеатоз у цих немовлят корелює з віком гестації [127, 291].

Крім того, дослідження показали підвищений ризик виникнення НАСГ у підлітків, народжених від матерів з ожирінням. У розвитку НАСГ у новонароджених беруть участь кілька шляхів, у тому числі мітохондріальна дисфункція, перепрограмування епігеному харчування, дисбактеріоз та порушення імунної регуляції. Механічні дослідження, проведені на моделях приматів і мишей, показують, що вплив надлишку материнських макроелементів, незалежно від діабету та/або ожиріння, зменшують мітохондріальний біогенез та сприяють окислювальному стресу та накопиченню тригліцеридів, готуючи печінку плода для НАСГ [118].

Епігенетика відноситься до спадкових змін у генній активності та експресії у відповідь на екологічні сигнали, без змін у послідовності ДНК. Епігенетична інформація, успадкована у відповідь на вплив навколишнього середовища може схилити плід, що розвивається, до порушення обміну речовин і швидкого прогресування НАЖХП. Епігенетичні зміни можуть бути пов'язані з трансгенераційними дієтичними факторами [106]. Дослідження з використанням аналізів збагачення ген-білка та мереж взаємодії з білками свідчать про те, що адаптація плода до порушення харчового середовища пов'язана з глибокими змінами експресії гена, що включає диференційоване метилювання ДНК та ацетилювання гістону у людини [253].

Імунна дисрегуляція все частіше виявляється у вагітних, що страждають ожирінням, і може спричинити схильність новонародженого до прозапального стану, як це підказує підвищений С-реактивний протеїн у немовлят із нормальною вагою від батьків з надлишковою масою тіла [242, 245, 247].

Ретроспективний аналіз жінок з НАСГ, діагностованих до вагітності у Швеції в період з 1992 по 2011 рік виявив зростання показників виявленого гестаційного діабету, преєклампсії, збільшення кількості проведених кесарських розтинів, передчасних пологів, а також зростання кількості немовлят, народжених з низькою вагою [116].

Dyah A. та ін. (2021) зробили висновок, що ожиріння у матері істотно пов'язане з підвищеним рівнем некон'югованого білірубіну у немовлят [151].

Imran Kutchi (2020) спостерігав, що гіпербілірубінемія виявлялася в 4,26 рази частіше серед новонароджених в групі ожиріння [212].

Деякі результати досліджень встановили появу ознак гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи у дітей у ранньому неонатальному періоді, народжених від матерів з надлишковою масою тіла на фоні метаболічного синдрому [123, 124].

Таким чином, розповсюдженість МС, ожиріння та пов'язаної з ними НАЖХП на стадії НАСГ складає за даними різних авторів від 8 % до 46 % і вкрай важливим сьогодні є дослідження впливу сукупних пошкоджуючих факторів цих патологій на перебіг вагітності, пологів та розвиток акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних.

1.2 Роль обмінних порушень при неалкогольній жировій хворобі печінки у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень вагітності

Щодо патогенезу НАЖХП та НАСГ, то більшість дослідників дотримуються гіпотези “двох ударів” [65, 137]. На початковій стадії захворювання “перший удар” характеризується накопиченням жиру та тригліцеролів в печінці внаслідок інсулінорезистентності, що відповідає стеатозу печінки, коли в печінці акумулюється жиру понад 5 %. Перенасичення гепатоцитів ненасиченими жирними кислотами призводить до “другого удару”, що характеризується мітохондріальною дисфункцією, оксидативним стресом, включенням прозапальних цитокінів та адипокінів, до яких печінка є більш

чутливою. У такому випадку може виникати некрозапалення та фіброз, які ведуть в кінцевому результаті до цирозу [138, 139]. Однак у ході подальших досліджень встановлено, що ця гіпотеза є спрощеною для відображення комплексності і складного патогенезу НАЖХП та НАСГ [183].

У теперішній час основною теорією патогенезу НАЖХП та НАСГ вважається модель “множинних паралельних ударів”, а визначну роль у пошкодженні печінки відводять оксидативному стресу [140]. Внаслідок взаємодії генетичних факторів та чинників навколишнього середовища виникає метаболічна дисфункція, а також зміна передачі сигналів між жировою тканиною, печінкою, підшлунковою залозою та кишечником [141].

Існують дані, що мікробіота кишечника може сприяти патогенезу НАЖХП, що відображає прототипне захворювання вродженого імунітету, і очікується, що бактерії в кишковому тракті активують різні шляхи вродженого імунітету у разі захворювання. Загалом, багато досліджень минулих років чітко підкреслювали роль мікробіоти кишечника при порушеннях ліпідного обміну, на тлі ожиріння, що підтверджує припущення, що НАЖХП може бути пов’язана із «сигналом мікробіома», який може сприяти ініціації запалення [33, 173, 174].

Формування метаболічних захворювань печінки складається з декількох етапів. На першому етапі виявляються: надмірне надходження або синтез жирних кислот в гепатоциті і порушення їх окислення; відносний або абсолютний дефіцит апопротеїнів; порушення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що транспортують ліпіди з гепатоцита; накопичення в гепатоциті тригліцеридів. Субстратом для синтезу тригліцеридів в гепатоциті є жирні кислоти, глюкоза і алкоголь ендogenous і екзогенного походження [17].

Екзогенними факторами ризику розвитку стеатозу печінки є надмірне надходження в гепатоцит з кишечника продуктів гідролізу ліпідів (жирних кислот), глюкози, фруктози, галактози, алкоголю; ендogenousними – підвищення концентрації і порушення окислення жирних кислот в гепатоциті, що

утворюються при ліполізі периферичного жиру, який посилюється при дефіциті або зниженні тканинної сенсibiliзації до інсуліну, під впливом кортизолу, катехоламіну, дефіциту інсуліну, при вагітності і інших станах.

В результаті надлишкової концентрації жирних кислот і порушення глюконеогенезу відбувається не тільки посилення синтезу тригліцеридів, але і перевантаження гепатоцитів вільними жирними кислотами.

Трансформація стеатозу в стеатогепатит (другий етап) обумовлена наявністю надлишкового бактеріального росту в кишечнику. При цьому основними факторами, що сприяють розвитку стеатогепатиту, є: ендотоксемії в результаті надходження з портальної крові мікробів, бактеріальних ліпополісахаридів і токсинів з кишечника, що призводять до активації клітин Купффера з надлишковою продукцією прозапальних цитокінів, а також збільшення вмісту алкоголю в кишечнику в результаті бродильних процесів і надходження його в печінку [135]. Результати клінічних досліджень підтверджують взаємозв'язок НАЖХП з ожирінням і МС. За їхніми даними, більш ніж у 90 % пацієнтів з НАЖХП і ожирінням виявляється хоча б один з компонентів МС (критерії International Diabetes Federation, 2005). У міру збільшення числа компонентів МС ймовірність наявності НАЖХП зростає [109, 136].

Пошкодження та некроз гепатоцитів – ключові особливості, які відрізняють неалкогольний стеатогепатит від ізольованого стеатозу. Незалежно від того, чи є пошкодження гепатоцитів першочерговою причиною чи вторинним наслідком запалення печінки, обидва, ймовірно, мають відношення до патогенезу неалкогольного стеатогепатиту, оскільки травмовані гепатоцити вивільняють фактори, що сприяють накопиченню імунних клітин, які виробляють гепатотоксичні речовини та викликають подальші ушкодження та запалення [175]. І навпаки, фактори, що сприяють запаленню (наприклад, вісцеральне ожиріння, метаболічний синдром, вагітність, зміна мікробіоти кишечника та порушення циркадного ритму), збільшують вплив цитокінів, медіаторів запалення, які є гепатотоксичними [176, 177].

Модифікуючі фактори ризику, які кидають виклик системному та печінковому енергетичному гомеостазу, що пов'язані з неалкогольним стеатогепатитом, включають зміни мікробіоти кишківника. Ранні дослідження припускали, що мікробіота кишечника змінюється у генетично ожирілих мишей з метаболічним синдромом та жировою печінкою, і ці дослідження пов'язували аномальний мікробіом із печінковою запальною сигналізацією, що сприяє інсулінорезистентності, печінковому стеатозу та неалкогольному стеатогепатиту [184, 185]. Мікробіота кишечника впливає на сприйнятливність організму до ожиріння, стеатозу печінки, неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу печінки та первинного раку печінки. І навпаки, фактори прийому (наприклад, склад дієти, ожиріння, частота прийомів їжі та цикл сну-неспанья) впливають на мікробіоту кишечника. Однак новітні дослідження показали, що коли сигналів про запалення недостатньо, кишкова мікробіота не в змозі підтримувати кишкові бар'єрні функції, які є гепатопротекторними та метаболічно сприятливими [186-189].

Пошкоджені гепатоцити викликають тригерні реакції на стрес, які обмежують шкідливий вплив на життєво важливі органи. Однак ці адаптації можуть ненавмисно збільшити вразливість до інших стресорних факторів або можуть бути просто недостатніми для переривання сигнальних каскадів, що призводять до загибелі клітин [178, 179]. Відмираючи, гепатоцити, в свою чергу, запускають регенеративні реакції, сприяючи заміні відмерлих клітин.

Діагноз НАЖХП на стадії НАСГ, як правило, підтверджується, коли рівень амінотрансфераз підвищений або коли при обстеженні черевної порожнини випадково виявляють накопичення жиру в печінці. НАСГ часто залишається невиявленим, оскільки велика кількість пацієнтів мають нормальні показники активності аспартатової (АсАТ) та аланінової (АлАТ) амінотрансфераз. Якщо для скринінгу НАЖХП використовувати співвідношення АсАТ/ АлАТ, то поширеність НАЖХП в загальній популяції буде складати приблизно 15-20 % [87]. За даними ультразвукового дослідження печінки даний показник становить 20-46 % [88], а за результатами МРТ з

наступною гістологічною оцінкою біоптату печінки, поширеність у пацієнтів з ожирінням та підвищенням активності амінотрансфераз – більше 80 % [89]. Стеатоз печінки можна достовірно ідентифікувати неінвазивно за допомогою тестів візуалізації, включаючи ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ). З доступних способів УЗД та КТ мають порівнянну чутливість і надійно виявляють стеатоз, коли він становить ≥ 20 % маси печінки, тоді як МРТ може виявити всього 5 % стеатозу, але з більшою вірогідністю. Тоді як діагноз НАЖХП є простим, діагноз НАСГ характеризується стеатозом, гепатоцелюлярним балонуванням та лобулярним запаленням з різним ступенем фіброзу печінки. Scott L. Friedman (2018) у своїх дослідженнях висловив думку, що на даний момент доступні біомаркери не перевершують сироватковий АЛАТ при виявленні пацієнтів з НАСГ, який має слабку чутливість (<50 %) [162].

Визначаючи патогенні драйвери НАСГ, концептуальна основа полягає в тому, що здатність печінки в обміні первинних субстратів метаболічної енергії, вуглеводів та жирних кислот знижується і призводить до накопичення токсичних ліпідів (церамідів, діацилгліцерину, лізофосфатидилхоліну) [142-147]. Ці метаболіти викликають гепатоцелюлярний стрес, пошкодження та некроз, що призводить до фіброзу та геномної нестабільності, які схильні до розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [147]. Токсичний вплив ліпідних метаболітів сприяє надлишковому виробленню активних форм кисню, які сприяють модифікації білків, ДНК, ліпідів [155, 156], що відіграють ключову роль у пошкодженні печінки при НАСГ [152-154] на тлі ожиріння [149-151]. Таким чином, з'ясування джерел та акумуляції жирних кислот у гепатоцитах має важливе значення для розуміння метаболічних підстав розвитку НАСГ.

Коли спостерігається надлишок жирних кислот або порушення їх утилізації, вони можуть слугувати субстратами для генерації токсичних ліпідів, що провокують ліпотоксичність, стреси ендоплазматичної мембрани та ураження печінки [147, 148]. Щодо джерел накопичення вільних жирних

кислот (ВЖК) в печінці існує декілька механізмів надходження: перший пояснює, що вільні жирні кислоти в основному надходять до печінки з крові після ліполізу тригліцеридів у жировій тканині – процесу, який регулюється дією інсуліну на адипоцити. Порушення пострецепторної сигналізації інсуліном (тобто резистентність до інсуліну) в жировій тканині сприяє виникненню перших ознак НАСГ через дисрегульований ліполіз, що призводить до надмірного надходження жирних кислот до печінки [147, 157]. Фосфорилування с-Jun N-термінальних кіназ в адипоцитах суттєво погіршує інсулінорезистентність під час запалення [158]. Незначне зниження ваги також покращує інсулінорезистентність жирової тканини та гомеостаз у людини [160], що може бути корисним у лікуванні НАЖХП [159].

Другим джерелом акумуляції ВЖК у печінці є глюкоза та фруктоза шляхом ліпогенезу *de novo*. Стабільне ізотопне дослідження показало, що збільшення вмісту ліпідів у печінці у пацієнтів з НАЖХП значною мірою пояснюється DNL [161]. Тоді як введення глюкози в шлях DNL є високорегульованим, майже вся фруктоза виводиться з портальної крові печінкою, де вона фосфорилується та передається в ліпогенез *de novo* без регулювання. [162, 163, 164]. Після надмірного навантаження фруктозою її фосфорилування в гепатоцитах приводить дану сполуку до ліпогенезу *de novo*, що призводить до виснаження вироблення печінкою аденозинтрифосфornoї кислоти і посилює оксидативний стрес [165]. Споживання цукрованих підсолоджених напоїв, які містять або сахарозу або суміш фруктози та глюкози епідеміологічно пов'язана із накопиченням жиру в печінці та з НАСГ [166, 167].

Жирні кислоти в печінці нековалентно зв'язуються з білком, що зв'язує жирну кислоту-1 (FABP-1, також відомий як печінковий тип FABP (L-FABP)) і в основному метаболізуються або шляхом мітохондріального β -окислення, або шляхом етерифікації для утворення тригліцеридів, рівень яких у пацієнтів з НАСГ суттєво підвищується [168, 169]. Утилізація жирних кислот шляхом утворення тригліцеридів, як правило, розглядається як адаптивна, захисна реакція на запас жирних кислот, що перевищує здатність до їх метаболізації

[170]. Деякі дослідження припускають, що таке перенасичення тригліцеридів може також сприяти порушенням обміну речовин, а не просто слугувати маркером цих порушень [171, 175]. Тригліцериди не виводяться в кров з печінки, оскільки ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЦ) утворюють ліпідні краплі в гепатоцитах (визначальна особливість НАСГ) і ці краплі можуть сприяти акумуляції жирових кислот у клітинах після їх ліполізу.

НАСГ та ожиріння є значними факторами ризику для матері, оскільки через вплив естрогену, прогестерону та плацентарного лактогену людини рівень ліпідів у плазмі крові значно збільшується [268], що пов'язано з гіпертригліцеридемією, спричиненою атенуйованою ендотелієм-залежною релаксацією при нормальному рівні ліпопротеїну низької щільності плазми (ЛПНЦ) рівень холестерину значно підвищується [269].

A. Leiva (2013-2016) дослідила два механізми порушення ліпідного профілю під час вагітності. Один – індукований естрогеном печінковий синтез тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЦ). Другий механізм пояснює підвищення тригліцеридів у всіх циркулюючих ліпопротеїнах під час гестації є порушенням видалення ліпопротеїну тригліцеридів одним або обома ліполітичними ферментами – ліпопротеїновою ліпазою та печінковою ліпазою [218-220].

Отримано дані, що підтверджують роль холестерину як важливого фактора у патогенезі НАЖХП/НАСГ [250, 251]. У людей спостерігалось прогресуюче підвищення вільного холестерину в печінці під час прогресування НАЖХП в НАСГ. В експериментальних моделях показано, що підвищення рівня холестерину в їжі сприяє печінковому запаленню та фіброзу [252-254], тоді як дієта, що не містить холестерину, покращує перебіг НАСГ [255]. Молекулярні механізми, що лежать в основі накопичення вільного холестерину під час розвитку НАСГ, множинні та лише частково з'ясовані. Поточні дані свідчать про те, що гомеостаз холестерину при НАЖХП порушений через збільшення синтезу холестерину та блокування або дисфункцію метаболізму холестерину. Відповідно, активність двох ключових регуляторів синтезу

холестерину підвищена у пацієнтів з НАСГ [256, 257, 258], що супроводжується накопиченням і осадженням кристалів холестерину в гепатоцитах та генерації пінистих клітин Купфера, двох критичних особливостей НАЖХП [259, 260].

Внутрішньоклітинне накопичення вільного холестерину є ключовою подією для активації запалення та запальної реакції [260] та сенсibiliзації клітин до трансформації фактора росту бета, ФНП- α , що призводить до ураження печінки та прогресування хвороби [252,261]. Крім того, холестерин ЛПНЩ може бути окислений до окисленого холестерину ліпопротеїдів низької щільності, який виявлений у високій концентрації в плазмі хворих на НАСГ [262], а також він індукує прозапальну цитокінову секрецію, що накопичується в лізосомах клітин Купфера [259, 260].

У розвитку НАЖХП на фоні надлишкової маси тіла важливу роль відіграє порушення нейроендокринної регуляції метаболізму. В адипоцитах існують специфічні рецептори гормонів гіпофізу та гіпоталамусу: фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого, адренокортикотропного, тиреотропного гормонів, окситоцину, пролактину та вазопресину. Жирова тканина є високоактивною ендокринною залозою [194, 209, 210, 211], що синтезує ряд специфічних гормонів (лептин, резистин, адипонектин, вісфатин, апелін, ретинол-зв'язуючий протеїн-4, тестостерон, естрон, ангіотензин), а також прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α та регулятори ліпопротеїнового обміну (гормон чутлива ліпаза, ліпопротеїнова ліпаза, протеїн, що переносить ефіри холестеролу) [194, 212, 213, 214].

Ключовим медіатором між жировою тканиною та гіпоталамо-гіпофізарною системою у метаболічному обміні виступає лептин. Лептин передає сигнальну інформацію щодо маси тіла в гіпоталамус, знижує апетит і споживання їжі та відчуття голоду, а також бере участь у збільшенні витрат енергії [215, 216]. Зокрема, актуальність інсуліну в регуляції рівня лептину та залучення до сигналізації інсуліну вказує на ключову роль лептину в інсулінорезистентності, спричиненій ожирінням.

Зазвичай вищий рівень лептину супроводжується ожирінням, однак лептин проявляє чутливість м'язової та жирової тканини до інсуліну, що в результаті попереджає надмірне скупчення адипоцитів. У більшості випадків у пацієнтів з надлишковою масою тіла виявляють підвищений рівень лептину, що вказує на лептинорезистентність [220]. Лептинорезистентність порушує виведення ВЖК, спричиняє розвиток гіпертригліцеридемії, жирової інфільтрації печінки. Основні механізми дії лептину полягають у підвищенні печінкового глікогенолізу, транспорт до скелетних м'язів, активації ліполізу і зменшення вмісту ТГ у жировій та інших тканинах без підвищення рівня вільних жирних кислот (ВЖК) у плазмі. Отже, сама жирова тканина синтезує речовини, які знижують чутливість клітин до інсуліну (ФНП- α , лептин), порушуючи зв'язок інсуліну зі специфічними рецепторами в адипоцитах [218, 219]. Лептин виявляє антистеатогенну дію на ранніх стадіях захворювання, але він також може сприяти печінковому запаленню та фіброзу, коли НАСГ прогресує [227, 273].

Рівень лептину прямопропорційний з АТ, рівнем холестерину, С-пептида, сечової кислоти [312, 337].

Вчені встановили зв'язок лептину у розвитку синдрому полікістозу яєчників, оскільки існує позитивна кореляція між інсулінорезистентністю та лептином і лептином та гіперандрогенією на тлі ожиріння [224]. При зростанні рівня лептину спостерігають ознаки МС, такі як дисліпідемія та інсулінорезистентність. І навпаки, є дані про зменшення кількості рецепторів до лептину при прогресуванні МС [225, 226]. Таким чином, лептинорезистентність виступає як вагомий фактор патогенезу НАЖХП та НАСГ. У роботі Manne V. та співавторів (2018) виявлена позитивна кореляція між рівнем циркулюючого лептину та рівнем АлАТ в сироватці крові при стеатозі печінки та встановлено, що лептин активує процес фіброгенезу в зірчастих клітинах, стимулюючи запалення в Т-клітинах [243]. У жінок з ожирінням у другій половині вагітності виявили підвищення рівня лептину та ФНП- α [227].

Ще одним важливим адипокіном у патогенезі НАЖХП є адипонектин, рівень якого при неалкогольному стеатогепатиті знижується [229]. Механізм дії даного адипокіна полягає в регуляції чутливості печінки до інсуліну, β -окисленні ВЖК, гальмуванні накопичення ліпідів в жировій тканині та печінці [230-232]. Зниження рівня циркулюючого адипонектина служить сигналом інсулінорезистентності [233]. Ось чому багато робіт висвітлюють вагомість адипокіна у регуляції чутливості до інсуліну, гальмуванні глюконеогенезу, так як адипонектин вважється антиатерогенним, протидіабетичним, протизапальним та протифібротичним медіатором, впливаючи на стовбурові клітини крові та клітини Купфера [234, 235, 241, 242, 246].

Синтез адипонектину має негативну кореляцію з масою вісцеральної жирової тканини та запалення в печінці. Зниження його концентрації в сироватці крові служить сигналом розвитку ожиріння [236]. Підвищена функція ТНФ- α при ожирінні гальмує експресію гена адипонектина, що пояснює його зниження на фоні надлишкової маси тіла та метаболічного синдрому [237]. Іншим потенційним фактором, що пов'язує гіпертрофію адипоцитів із зменшеним синтезом адипонектину, є мітохондріальна дисфункція [247]. Останні публікації показують, що експресія 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 збільшується в гіпертрофічних адипоцитах, і це може спричинити мітохондріальну дисфункцію та зменшення синтезу адипонектину [441].

У своїх дослідженні Matsuzawa Y. (2010) висвітлив позитивну роль адипонектину у зниженні тригліцеридів, підвищенні рівня ЛПВЩ та нормалізації функції ендотелію [250].

У пацієнтів з МС Амбросова Т. (2010) виявила знижену концентрацію адипонектину та зворотньопропорційний зв'язок між вмістом адипонектину та ІМТ, ТГ та рівнем глюкози, а прямо пропорційний – з концентрацією холестерину та ЛПВЩ [3]. Аюе та Rosario (2015) у своїй роботі довели, що адипонектин покращує плацентарний кровотік, нормалізує рівень інсуліну, холестеролу та тригліцеридів у вагітних [93]. Інші адипокіни (резистин, вісфатин) також відіграють неабияку роль в патогенезі НАСГ [243]. Зокрема під

дією резистину запускається процес фосфорилування та активації АМФ-активованої протеїнкінази, що веде до негативного впливу на запалення, атерогенез, фіброз та чутливість печінки до інсуліну. При НАСГ його концентрація в сироватці крові підвищена [243, 244].

Таким чином, на сьогодні досить детально вивчено патогенетичні механізми обмінних ліпідних порушень при НАЖХП та НАСГ і їх роль у прогресуванні даних патологічних процесів. Разом з тим, вказані механізми ще недостатньо висвітлені у вагітних, а також не досліджено їх патогенетичного впливу на перебіг вагітності та пологів у цих коморбідних жінок, що стало одним із завдань нашої роботи.

1.3 Вплив ендотеліальної дисфункції та системного запалення на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння

Ендотелій судин забезпечує судинний гомеостаз, відповідає за транспорт поживних речовин, регуляцію запальних і репаративних процесів та сигналізує про локальне пошкодження [272, 273, 274], а також синтезує ряд біологічно активних речовин: оксид азоту (NO), ендотелін-1 (ET-1), тромбоксан, ангіотензин -1, ІЛ-1; регулює функцію згортання крові. Оксид азоту є найбільш потужним вазодилатором, що синтезується із L-аргініну під впливом NO-синтази. Дефіцит L-аргініну або уповільнення синтезу NO-синтази ведуть до недостатності оксиду азоту, який у свою чергу служить пусковим механізмом у розвитку ендотеліальної дисфункції [275, 276].

Важливою патогенетичною ланкою у формуванні ендотеліальної дисфункції у вагітних з НАЖХП є збільшення рівня реактивних форм кисню (ROS), реактивних форм азоту (RNOS), асиметричного диметиларгініну (ADMA), зменшення синтезу монооксиду нітрогену (NO) при зниженні його біодоступності [145]. NO синтезується з L-аргініну під впливом трьох ізоформ NO-синтази є вазодилатором та предиктором спазму судин різноманітного

походження. NO має високі антиоксидантні властивості, однак при надлишковій масі тіла або ожирінні збільшена концентрація вільних радикалів спричинює дезактивацію NO [107, 191], що веде у свою чергу до зменшення еластичності судинної стінки, збільшення судинного опору та розвитку артеріальної гіпертензії, прееклампсії у вагітних [191, 192]. Дефіцит NO у вагітних веде до порушення клубочкової фільтрації та вазоспазму [208]. На думку Caimi та Hoops (2012), дефіцит L-аргініну є однією з причин зниження біодоступності NO, внаслідок чого виникає ендотеліальна дисфункція [182]. Іншою причиною є підвищення концентрації АДМА – ендogenous інгібітора eNOS, який гальмує синтез NO [94, 105, 145, 263].

Sheldon R. D. (2015) продемонстрував, що ендотеліальна дисфункція внаслідок дефіциту NO₂, бере участь у прогресуванні НАЖХП та супроводжується активацією зірчастих клітин печінки, що веде до розвитку НАСГ [316].

Boychuk O. (2021) наводила дані, що під час вагітності синтез NO знижується [114], а P. Ovesen et al. (2011) наголошують, що у другій половині вагітності вироблення NO ендотелієм судин зростає і таким чином адаптує серцево-судинну систему жінки до збільшення об'єму циркулюючої крові [270].

A. Leiva et al. (2016) відмітила, що у плаценті при НАЖХП відбувається посилений синтез NO, однак, незважаючи на це, біодоступність NO знижується [219]. Дані зміни можуть бути наслідком оксидативного стресу, що спостерігається при НАЖХП, оскільки NO вступає в реакцію з реактивними формами кисню, концентрація активних форм NO значно зменшується. Окрім того, рівень синтезу NO багатоступінчастий і регулюється позаклітинним аденозином, eNOS транспортером та АДМА, яка регулює функцію ендотелію через інгібування eNOS, катіонних амінокислот, паралельно гальмуючи синтез NO. АДМА може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції та оксидативному стресу [239]. Так, Akturk M (2010). та ін. повідомили, що рівень АДМА периферичної крові підвищений при НАЖХП, що вказує на активацію

ендотелію та наслідки ендотеліальної дисфункції [85], а Poniedziałek-Czajkowska E. та ін. (2016) вказує на те, що у вагітних із НАЖХП спостерігається значно нижчий рівень АДМА, ніж у здорових вагітних жінок, а також дане спостереження вказує на збільшений транспорт L-аргініну та синтез NO ендотелієм судин [286]. Важливо зазначити, що між цими двома дослідженнями існують деякі відмінності: в той час як Akturk M. et al. (2010) досліджують здорових та групи НАЖХП, з ожирінням (ІМТ – 31,59 кг/м²) [85], Poniedziałek-Czajkowska E. та співавт. (2016) порівнювали групи НАЖХП з надлишковою масою у вагітних (ІМТ – 27,93 кг/м²) з контрольною групою вагітних з нормальною масою тіла (ІМТ – 22,34 кг/м²) [286].

Оксидативний стрес та ФНП- α також відіграють важливу роль у пошкодженні функції ендотелію [277]. На експериментальних моделях НАЖХП гіпоксія викликає зміни ліпідного гомеостазу, активуючи ліпогенез [317] та призводить до порушення печінкової регуляції запальних цитокінів та профібrogenних генів [318]. Крім того, зниження доступності кисню викликає секрецію адипокінів та запальних цитокінів у жировій тканині [319], сприяючи зміні ліпідного обміну та гомеостазу глюкози [320, 321, 349]. Ці ефекти опосередковуються чинниками транскрипції, спричинених гіпоксією (HIF-1 α та HIF-2 α), які регулюють реакцію-відповідь клітин на дефіцит кисню, а також можуть активуватися іншими подразниками, включаючи окислювальний стрес або запальні сигнали [322], тобто запальний стан, який спостерігається у хворих на ожиріння з НАЖХП, може бути посилений гіпоксією завдяки механізму позитивного зворотного зв'язку із залученням HIF-1 α та NF- κ B, що пояснює загострення ураження печінки у суб'єктів НАЖХП за наявності обструктивного синдрому апное – гіпопное (ОСАГС) [325].

Оксидативний стрес виконує провідну роль в пошкодженні функції ендотелію [315] через можливість кисню утворювати активні сполуки з високою окисною здатністю, що формує ряд токсичних реакцій та неконтрольоване посилення процесів перекисного окиснення, що веде до

різноманітних акушерських ускладнень [278, 279], серед яких важливе місце посідає прееклампсія [281, 282].

На основі доказів того, що велика кількість внутрішньоклітинних активних форм кисню утворюється в мітохондріях та гіперпродукція активних форм кисню виявляється при порушенні дихальних ланцюгів, пошкодження мітохондрій було запропоновано як головну ланку в патогенезі НАСГ [197-199]. Структурні та функціональні дефекти мітохондрій були виявлені у пацієнтів з НАСГ [200, 201]. Кілька механізмів, що сприяють порушенню мітохондрій та подальшій печінковоклітинній травмі під час НАСГ, в основному пов'язані з ліпотоксичністю.

Внаслідок накопичення ліпідів, припливу води та кальцію в мітохондрії за рахунок зниження фосфорилування у зовнішній мембрані мітохондрій, вивільнення цитохрому С та загибелі клітин [202].

Оксидативний стрес відіграє провідну роль у виникненні та несприятливому перебігу НАЖХП [179, 181, 182, 192, 194], що часто супроводжується вторинною гіперінсулінемією [195]. У свою чергу інсулін стимулює вироблення супероксидного радикалу, активує NADPH – оксидазу плазматичної мембрани фібробластів, запальних клітин крові, а також адипоцитів [194, 196]. Під впливом вторинної гіперінсулінемії та інсулінорезистентності рівень ЛПДНЩ зростає, а також ліпопротеїназа стає резистентною, що бере участь в утворенні ЛПВЩ та виведенні ЛПДНЩ [99, 191, 207]. Таким чином забезпечується активний розпад ЛПВЩ, що веде до створення умов синтезу атерогенних ЛППЩ та ЛПНЩ [196, 207, 208].

Досліджено, що концентрація ліпопротеїнів та тригліцеридів у вагітної з часом збільшується від попереднього зачаття до третього триместру вагітності [23, 283]. Частишки ЛПНЩ є другими найменшими ліпо-білковими частинками, і їх основна роль полягає в транспортуванні холестеролу до клітин, де доставку полегшують за допомогою рецептора ЛПНЩ. Окислені ЛПНЩ (oxLDL) та щільні частинки ЛПНЩ мають особливо цитотоксичний вплив на ендотеліальну функцію [284, 285]. Вважається, що після окиснення ЛПНЩ має

посилений атерогенний потенціал, сприяючи утворенню пінистих клітин Купфера та ініціюючи ендотеліальну дисфункцію [286]. Окислені ЛПНЩ є лігандом для лектиноподібного окисненого рецептора ліпопротеїдів низької щільності-1 і його концентрація збільшується в кровообігу жінок з преєклампсією [284, 287].

Sankaralingam S. та ін. [305] використовували плазму у жінок з преєклампсією для посилення виробництва оксидази супероксиду та пероксинітриду за допомогою активації лектиноподібного рецептора-1 окисненого ЛПНЩ в ендотеліальних клітинах. Крім окисненого ЛПНЩ інші циркулюючі фактори, які посилюються в преєклампсії, також здатні активувати лектиноподібний рецептор-1 окисненого ЛПНЩ. До них відносяться аніонні фосфоліпіди, апоптотичні клітини, активовані тромбоцити та бактерії [296]. Таким чином, шлях лектиноподібного рецептора-1 окисненого ЛПНЩ стає ключовим фактором, що бере участь у ендотеліальній дисфункції та серцево-судинних захворюваннях під час вагітності. Крім того, дослідження, проведені на вагітних мишах, показали важливу участь гемоксигеназ у створенні та підтримці вагітності та адекватному плацентарному кровотоці [294]. Шлях гемоксигеназної системи надає прямий ефект, інгібуючи вироблення ендотеліну-1 (ET-1) в культивованих клітинах людського клубочкового ендотелію, що дозволяє припустити, що вона може інгібувати продукцію ендотеліну-1, відіграючи важливу роль у регуляції артеріального тиску під час ішемії плаценти [295]. У вагітних з МС виявляють високий рівень ET-1, що вказує на наявність ендотеліальної дисфункції [326]. А також наведені дані у дослідженнях прогнозують у нащадків від матерів з ожирінням ендотеліальної дисфункції [327]. Збільшений вміст ET-1 у вагітних на фоні нормальної маси тіла вказував на дисфункцію плаценти [328].

Chigusa Y. та ін. (2012) спостерігали, що високий рівень циркуляції oxLDL індукує експресію гемоксигеназ у жінки з преєклампсією [129]. Виявлення високих рівнів гемоксигеназної системи-1 у сироватці крові у матері з преєклампсією свідчить про те, що гем, отриманий із вільного гемоглобіну в

плазмі, може загрозувати цілісності клітинної ендотеліальної клітини через окислювальну модифікацію ЛПНЩ [215].

Гіперліпідемія може пошкодити функцію ендотелію, і це може сприяти розвитку гестаційної ендотеліопатії та атеросклеротичної хвороби судин [466 298, 299]. При ускладненій вагітності механізми регулювання фізіологічної гіперліпідемії порушуються. Порушення ліпідного профілю відіграє певну роль у сприянні окислювальному стресу та ендотеліальній дисфункції, що виникають при прееклампсії [46, 300]. Коли частинки ЛПНЩ окислюються, вони легко переносяться в макрофаги, сприяючи утворенню пінистих клітин та розвитку атеросклеротичних уражень, тим самим ініціюючи оклюзію судин та ендотеліальну дисфункцію [301]. Крім того, підвищення рівня гідропероксиду ліпідів під час вагітності пов'язане з розвитком атеросклерозу та підвищенням ризику серцево-судинних захворювань [302], особливо у жінок з діабетом 2 типу [303]. Жінки з прееклампсією в анамнезі мають значні відмінності в своїх ліпідних параметрах і виявляють підвищену сприйнятливість до окиснення ліпопротеїдів порівняно з жінками, які мали нормальну вагітність через один-три роки після пологів [46, 304].

S. Rana et al. (2019) встановили, що порушення норми метаболізму ліпідів та особливо високі концентрації ТГ, ЛПНЩ та пероксиду ліпідів, в тому числі низькі концентрації ЛПВЩ можуть сприяти окиснювальному стресу та ендотеліальній дисфункції при прееклампсії [293]. Серед жінок, у кого підтвержені ознаки прееклампсії, спостерігається зміна метаболізму ліпідів, оскільки рівень ТГ у плазмі крові додатково підвищується порівняно з жінками із нормальним перебігом вагітністю [305]. Підвищений рівень ліпопротеїдів, багатих на ТГ, є важливим фактором ризику серцево-судинної системи і, можливо, є таким же важливим, як холестерин [309, 310].

Гіперліпідемія з окиснювальним стресом, що призводить до перекисного окиснення ліпідів, може сприяти прогресуванню ендотеліальної дисфункції та розвитку гестаційної гіпертензії [306, 307, 308].

Декілька досліджень підкреслюють, що внаслідок оксидативного стресу та дисліпідемії вільні радикали взаємодіють з поліненасиченими жирними кислотами, утворюючи пероксили ліпідів із значно більшим періодом напіввиведення [155, 311, 312, 313]. Взаємозв'язок дисліпідемії та продукту пероксидації ліпідів малоновим диальдегідом (MDA) позитивно корелює із вираженістю гестаційної гіпертензії. Збільшення концентрації MDA пов'язане з перекисним окисненням ліпідів, що впливає на різні тканини та органи органів, включаючи ендотелій судин [312, 314, 315]. Оцінка ліпідного профілю сироватки крові та MDA у вагітних під час візитів до дільничного акушер-гінеколога може бути корисною для ранньої діагностики гіпертензії, спричиненої вагітністю, та профілактики акушерських ускладнень [306]. Так, Грищенко В. І. та співавтори (2000) констатували : через збільшення концентрації ЛПНЩ та ЛПДНЩ у сироватці крові вагітних активуються процеси перекисного окиснення ліпідів, що веде до розвитку внутрішньоутробної гіпоксії та перинатальних гіпоксичних уражень ЦНС плода [30].

Таким чином, ендотеліальна дисфункція, як один із компонентів НАЖХП у поєднанні з МС та/або ожирінням, є вагомим предиктором розвитку гемодинамічних порушень та розладів функцій фізіологічних систем у вагітних та породіль.

Встановлено, що перевантаження печінки токсичними ліпідами, переважно вільними жирними кислотами, викликає оксидативний стрес та індукує специфічні сигнали, що викликають апоптоз гепатоцитів, переважаючий механізм загибелі клітин при НАСГ, корелюючи зі ступенем запалення печінки та фіброзом [329]. Реакцією на ці процеси є активація низькоінтенсивного імунозапального процесу. Внутрішньопечінковий запальний процес починається на стадії переходу стеатозу у неалкогольний стеатогепатит [314]. Під час цього процесу печінковий вроджений клітинний імунітет, включаючи клітини Купфера, дендритні клітини і зірчасті клітини печінки (HSCs) активуються, і печінка прогресивно інфільтрується

нейтрофілами, моноцитами, Т-лімфоцитами і макрофаги [310]. У печінки імунні клітини виділяють цитокіни, які посилюють запальний процес, але також сприяють фіброзному процесу, який зазвичай з'являється, коли запалення триває [317]. Аналогічно, активовані гематопоеичні стовбурові клітини індукують гранулоцитарно-макрофаговий фактор, що стимулює ІЛ -15 що може додатково сприяти ураженню печінки та прогресуванню фіброзу [321]. Під час збільшення кількості жирової тканини виділені адипокіни набувають більш стеатогенних, запальних і фіброгенних властивостей. Імунні клітини (макрофаги, В-лімфоцити, Т-лімфоцити та нейтрофіли), що інфільтрують жирову тканину під час її збільшення, також продукують ІЛ та класичні цитокіни (наприклад, ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини ФНП - α , який взаємодіє з адипокінами [311]).

Існує безперервний, динамічний антагонізм між адипокінами/цитокінами з сприятливим (наприклад, адипонектином [96], обестатином [227]) і несприятливими (наприклад, ФНП- α , ІЛ-6, резистин) [302] ефектом на печінку; перший захищає, тоді як останній сприяє стеатозу, запаленню та/або фіброзу [308].

Системне запалення, асоційоване з НАСГ на фоні ожиріння та метаболічного синдрому має свої особливості. Внаслідок активації Toll – подібних рецепторів вільними жирними кислотами через NF- κ B, основного фактору транскрипції, запускається запальна відповідь, що вивільняє прозапальні цитокіни [337-340]. Сигналізаційні шляхи, індуковані ключовими рецепторами некрозу, одним з яких є ФНП- α , не регулюються при НАСГ, що свідчить про те, що вони можуть мати роль у сприянні запалення та секреції лептину. Крім того, повідомлялося, що тривалий EP стрес та мітохондріальна дисфункція, дві критичні події в НАСГ, викликають апоптоз через TRAIL-R / caspase 8 [330].

Синдром системної запальної відповіді виникає через механізми пошкодження ендотелію судин, активацію лейкоцитів, порушення коагуляції та фібринолізу та вплив на систему комплемента і сприяє розвитку та

прогресуванню НАЖХП/НАСГ [341]. Активація клітини Купфера є критичною для НАСГ і передує набору інших клітин [331]. Lanthier et al. (2015) показали, що виснаження клітин Купфера збільшує чутливість до інсуліну та посилює запалення і стеатогепатит [213]. Клітини Купфера класифікують за двома фенотипами: M1, протизапальний, та M2, що вважається насамперед імунорегуляторним, який виробляє декілька факторів із протизапальними властивостями, як ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 [230, 233].

С-реактивний протеїн, ФНП- α тісно взаємопов'язані з розвитком НАСГ на фоні ожиріння [342]. С-РБ є маркером запальної відповіді, який в умовах інсулінорезистентності знаходиться у підвищеній концентрації [343]. Численні дослідження підтверджують роль С-РБ у розвитку кардіоваскулярних захворювань [344, 345]. Рівень С-РБ прямопропорційний з такими показниками як вміст загального холестерину (ЗХС), ЛПНЩ, глюкози, лептина. Підвищення паралельно С-РБ та ЗХС є високопрогнозованим ризиком розвитку атеросклерозу, на відміну від одночасного підвищення концентрації ЗХС та ЛПНЩ [346]. У багатьох роботах автори підтверджували позитивну кореляцію рівня С-РБ та кількістю жирової тканини, ІМТ, окружністю талії та вмістом ВЖК [344, 347, 348].

В паренхімі печінки є рецептори прозапальних цитокінів, що реагують на виникнення інсулінорезистентності, синтезу прозапальних цитокінів через ядерний транскрипційний фактор NF- κ B [85, 118], що приймає участь в регуляції експресії ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8 та Fas-ліганда, які є основними початковими медіаторами запальних і фіброзогенних реакцій, що призводять до появи НАСГ. Рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП- α) підвищений у пацієнтів з НАСГ у дослідженнях Камінського В.В. (2016, 2017) [37, 207]. А проведена робота Ломової Н.А. (2012) підтвердила, що рівень прозапальних цитокінів спостерігається навіть при стеатозі печінки [46]. Трансформація стеатозу в неалкогольний стеатогепатит відбувається при значоному підвищенні ІЛ-10 [216, 249].

Запалення є однією з гістологічних і біохімічних ознак захворювання НАСГ, і, таким чином, рівень сироватки багатьох запальних маркерів та медіатори, включаючи С-реактивний протеїн, ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-8, антагоніст рецепторів ІЛ-1 (ІЛ-1RA) і СХС-хемокін 10 (CXCL10), були розглянуті як діагностичні маркери НАСГ. Зокрема, в дослідженні 648 пацієнтів і підтверджений біопсією NAFLD, який перевіряв діагностичну корисність з 32 біомаркерів плазми, включаючи багато маркерів запалення, встановлено, що рівні ІЛ-8, ІЛ-1R, загальний інгібітор плазміногену активатора 1 (РАІІ) та активований РАІІ (аРАІІ) були пов'язані з НАСГ [119]. В більшості робіт доведено, що підвищений рівень прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-6) відповідає ступеню запалення в тканині печінки [131, 149].

Встановлено, що цитокінзалежні процеси беруть безпосередню участь в дозріванні яйцеклітини, імплантації та розвитку ембріона та забезпечують взаємозв'язок трофобласту з децидуальними клітинами. Системне запалення є важливим патогенетичним пусковим механізмом інсулінорезистентності, що пов'язано з активацією цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α при ожирінні [131, 176]. ФНП- α під час вагітності виробляється децидуальними та трофобластними клітинами та є одним з важливих медіаторів запалення: посилює синтез гострофазових білків та синтез ІЛ-1 та ІЛ-6. Велика кількість плацентарного ФНП- α вивільнюється під час вагітності в кровотік матері (94 %) і менше (6 %) – в кровотік плода. Існує позитивна кореляція рівня ФНП- α та плацентарної дисфункції в залежності від ступеня її тяжкості [184]. Дослідження, що проведені Lao T. T. (2020), підтверджували вплив ФНП- α на коагулянтну систему, що може спричинити розвиток ДВЗ крові, виникненням мікротромбозів з наступним розвитком відшарування плаценти [215].

ФНП- α здатний активувати інсулінорезистентність і синтезувати колагеназу (ММР-9), яка може сприяти передчасному розриву плодових оболонок [348]. ІЛ-6 викликає фосфорилування серину, субстрату інсулінового рецептора, внаслідок чого і активує інсулінорезистентність, а також пропорційно рівень цитокіна збільшується з підвищенням маси тіла [196, 336].

Добре досліджено і роль цитокінів в процесах формування і перебігу вагітності, а також в забезпеченні фізіологічних пологів. Так, ІЛ-1 індукуює синтез цитокінів ІЛ-2, -3,-4,-5,-6,-7,-8, ФНП- α , гострофазових білків в печінці, інсуліну, а також сприяє виробленню прогестерону та естрогенів клітинами плаценти, плацентарного бар'єру. При підвищенні його концентрації є ризик відторгнення плода через запуск механізму з участю ФНП- α та ІЛ-12 [350]. У багатьох роботах описаний вплив ІЛ-1 на окситоцинові рецептори через стимуляцію вироблення простагландину E^2 , в результаті чого ініціює початок пологової діяльності [350,359].

ІЛ-6 – ще один цитокін, який відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності на фоні ожиріння, що приводить до НАСГ [149]. Жирова тканина сприяє 10-35 % циркулюючого рівня ІЛ-6 у людини [96, 317], гіпертрофічне збільшення адипоцитів супроводжується посиленою продукцією ІЛ-6 [96]. Експресія жирового ІЛ-6 позитивно корелює з резистентністю до інсуліну як *in vivo*, так і *in vitro* [235]. Гіперглікемія призводить до підвищення рівня ІЛ-6 [146]. Однак кореляція між ІЛ-6 та ожирінням або інсулінорезистентністю суперечливі. Показано, що брак ІЛ-6 викликає ожиріння та інсулінорезистентність у мишей [342], але S. A. Polyzos et al. (2009) не спостерігав жодного очевидного фенотипу пов'язаного з ожирінням та діабетом у мишей з дефіцитом ІЛ-6 порівняно [285].

Під час вагітності ІЛ-6 виробляється клітинами трофобласту та уповільнює імунну реакцію материнського організму щодо плода [91]. ІЛ-6 підвищує вироблення хоріонічного гонадотропіну та активує окситоцинові рецептори, а також стимулює синтез простагландину E^2 , що сприяє дозріванню та відкриттю шийки матки [274].

ІЛ-8 вивільняє колагеназу та еластазу, що розщеплюють позаклітинний матрикс, в результаті чого пришвидшується дозрівання шийки матки, що веде до початку спонтанної пологової діяльності [328]. Підвищення ІЛ-8 та ІЛ-13 у фолікулярній рідині у жінок асоціюється з порушеннями ранніх етапів імплантації та дозрівання ембріона.

На думку О. Гнатко (2010), дисрегуляція цитокінового профілю бере участь у розвитку патологічного прелімінарного періоду, а зниження ІЛ-10 гальмує дозрівання шийки матки [27].

Отже, за результатами огляду спеціальної літератури відомо, що системне запалення та ендотеліальна дисфункція є одними з універсальних ланок патогенезу НАСГ на фоні ожиріння і одночасно відіграють вагому роль у фізіологічному перебігу вагітності та можуть сприяти розвитку багатьох акушерських ускладнень у вагітних з НАСГ та ожирінням або МС.

1.4 Перспективні способи корекції обмінних порушень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння

Незважаючи на високу поширеність НАСГ у всьому світі та пов'язані з ними захворюваність і смертність – це, здавалося б, парадокс, що немає медикаментів, спеціально схвалених для її лікування [91]. Зважаючи на відсутність специфічних фармакологічних втручань, орієнтація на ожиріння за допомогою зміни способу життя залишається наріжним каменем управління НАЖХП/НАСГ, як це пропонується у міжнародних рекомендаціях [137].

Основною метою ведення пацієнтів НАЖХП є вирішення проблеми НАСГ. Незважаючи на те, що НАСГ залишається ще специфічним у візуалізації та діагностиці, очікується, що успішне лікування НАСГ може зменшити прогресування до передракових захворювань (тобто, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми) та знизити рівень смертності від НАСГ [138]. Гістологічні ураження, що визначають НАСГ (тобто стеатоз, запалення і фіброз) також є кінцевими точками успішного лікування.

Успішний результат у лікуванні НАСГ досягається у 65–90% пацієнтів, які досягають втрати ваги $\geq 7\%$ [153]. Hannah Jr. W. N., Harrison S. A. (2016) запропонували, що для поліпшення стеатозу потрібна втрата ваги $\geq 3\%$, $\geq 5\%$ для зменшення запалення та $\geq 10\%$ для регресу фіброзу [180].

На першому кроці рекомендується дієта і фізичні вправи. Коли перший крок не досягає мети, рекомендується додавати фармакотерапію людям з ІМТ ≥ 30 кг/м² або особам із ІМТ ≥ 27 кг/м² та супутніми захворюваннями, пов'язаними з ожирінням. Якщо поєднання модифікації способу життя та фармакотерапії також не вдається, то слід розглядати бариатричну хірургію у відібраних осіб із ІМТ ≥ 40 кг/м² або тих, у кого ІМТ ≥ 35 кг/м² та супутні захворювання, пов'язані з ожирінням [170, 172, 303].

Клінічні дані про зміни способу життя при НАСГ виходять в основному із спостережних досліджень, які рідко мають гістологічні кінцеві точки [109]. Інший систематичний огляд повідомляє, що сприятливий вплив дієти та фізичних навантажень на ІР виявляється лише у людей з надлишковою вагою та страждаючих ожирінням з НАСГ, таким чином вказуючи на те, що зниження ваги є головним рушієм у покращенні показників дисліпідемії та НАСГ [156, 186]. Мета-аналіз, орієнтований на фізичні вправи, показав зменшення стеатозу, навіть на нижчому рівні фізичних вправ, ніж рекомендований для лікування ожиріння і навіть після досягнення мінімальної втрати ваги або відсутності втрати [245]. Ще один метааналіз 21 досліджування також показав, що фізичні вправи покращують ІР та стеатоз, але не функціональні біомаркери печінки [247], на відміну від інших двох метааналізів, що показують нормалізацію показників функціонування печінки, пов'язані з фізичними вправами [285, 292]. Важливо зауважити, що вправи були більш корисними для людей, які страждають ожирінням, і дія не була пов'язана з інтенсивністю втручань або змінами в харчуванні [281].

Відповідно до рекомендацій для вагітних Американської асоціації з вивчення Хвороб печінки (AASLD) [115], Тихоокеансько-азіатської групи (APWP) [121], Італійської асоціації з дослідження печінки (AISF) [319], об'єднаної Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації дослідження діабету (EASD) та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [146, 148, 152], структуровані програми рекомендують поєднувати здорову дієту та регулярні фізичні навантаження, орієнтуючись на

поступову втрату ваги на 7–10 % [264]. AASLD, AISF та EASL/EASD/EASO рекомендують дефіцит 500–1000 ккал/день, а APWP – щоденне споживання 1200–1600 ккал. APWP не надає переваги будь-якій специфічній дієті порівняно з іншими [148, 319], що сприяє двом метааналізам, які не показали переваги дієти з низьким вмістом вуглеводів або з низьким вмістом жиру щодо печінкових проб [186, 221]. Відповідно, було підтверджено, що в основному обмеження калорій, а не макроелементний склад призводить до печінково-корисного ефекту дієти [227]. EASL/EASD/EASO [152] та AISF [319] надають перевагу середземноморській дієті під час вагітності, підтримуючи те, що, крім втрати ваги, вона є корисною для інших факторів ризику метаболічного синдрому, тісно пов'язаних з НАЖХП/НАСГ (ІР, ЦД 2 типу, АГ, серцево-судинних захворювань) [164, 165, 269, 271]. Втрата ваги повинна бути поступовою (понад 6 місяців), оскільки швидке схуднення пов'язане із загостренням ураження печінки [273]. Ще одне недавнє дослідження продемонструвало, що втрата ваги на 10 % і більше пов'язана не тільки з поліпшенням перебігу стеатогепатиту, але і з зменшенням фіброзу [274].

Разом з тим зауважимо про відносні обмеження у використанні більшості рекомендованих дієт у вагітних, а також про особливості проведення фізичних вправ під контролем ерготерапевта, що обмежує широке використання наведених рекомендацій. I. Guelinckx, R. Devlieger (2010) довели ефективність корекції харчування та способу життя на перебіг вагітності, оскільки зменшується гестаційна прибавка ваги і ризик розвитку преєклампсії та артеріальної гіпертензії [173].

Дієти з низьким вмістом вуглеводів показали різкий вплив на вміст тригліцеридів у печінці [175, 189, 229], тому обмеження даних сполук може бути фізіологічно обгрунтованим. Крім того, маніпулювання макроелементами та / або мікроелементами можуть бути корисними, оскільки включення моно- та поліненасичених жирів може покращити чутливість до інсуліну [264]. Старостіна Є. Г. (2001) вважає, що пацієнти, які страждають ожирінням повинні впродовж всього життя слідкувати за вагою, оскільки генетичні та метаболічні

особливості, що призвели до надлишкової маси тіла залишаються назавжди в організмі [66, 67].

Що стосується фізичних навантажень, то всі клінічні рекомендації вагітним пропонують комбінацію тренувань з аеробіки [78, 229, 257, 312], з незначними відмінностями, наприклад, AASLD пропонує принаймні 150 хв/тиждень занять з аеробіки та йоги [115], а EASL/EASD/EASO [146, 152] пропонують 150–200 хв/тиждень у 3-5 сеансів. Рекомендується вибір дієти та фізичних вправ відповідно до індивідуальних переваг, таким чином збільшуючи ймовірність тривалого утримання [312]. Багато дослідників вказують, що вагітним збільшення фізичних вправ та навантажень не завжди рекомендовано та дозволено, оскільки вони можуть бути сприятливим фактором у невіношуванні вагітності та виникненні акушерських ускладнень [194, 198, 200]. Хоча поєднання тандему малокалорійної їжі /дієти з фізичною активністю не чинило вагомого впливу на розвиток акушерських та неонатальних ускладнень [201, 264, 311].

Досліджено та доведено: зі зменшенням маси тіла рівень ТГ, ЗХС, ЛПНЩ також знижується, а рівень АТ та ЛПВЩ нормалізується. Дієтотерапія позитивно впливає на зниження вісцерального жиру [211].

При неефективності дієтотерапії та фізичної активності за умови адекватного застосування, викликає потреба в призначенні медикаментозної терапії [107, 200, 291].

Дослідження у пацієнтів, що страждають ожирінням, показало, що дисліпідемія та ліпотоксичність спричинюють травму печінки, запалення, появу ознак стеатозу та фіброзу, що ведуть до розвитку НАСГ. Деякі дослідження показали: зменшення печінкового запалення, стеатозу та фіброзу у пацієнтів, що приймали статини порівняно з пацієнтами, що їх не включили в програму терапії [302, 342]. Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) – це похідні незамінних жирних кислот із протизапальними властивостями, що зробило їх можливим варіантом лікування НАСГ. Наукові дослідження виявили покращення гістологічної картини у пацієнтів з НАСГ на фоні надлишкової

ваги тіла після прийому препаратів ПНЖК [315]. Представлені хороші результати лікування НАСГ Арамхолом (синтетичним кон'югатом холевої та арахісової кислот), що модулює внутрішньопечінковий метаболізм ліпідів, зменшуючи депо жиру в печінці, покращує окислення жирних кислот та регулює транспорт холестерину. Дана сполука має позитивний вплив на патофізіологічні шляхи розвитку НАСГ: стеатоз, запалення та фіброз, а також інгібує активність стераоїл-КоА- десатурази-1 – ключового фермента метаболізму жирних кислот [2].

Медикаментозна терапія під час вагітності включає в себе призначення вітамін Е, що є потужним жиророзчинним антиоксидантом. Великі рандомізовані клінічні випробування довели сприятливий вплив вітаміну Е в пацієнтів з НАСГ [146, 147]. Піонерське рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження показало, що прийом протягом 96 тижнів вітаміну Е у дозі 800 МО щодня покращує печінковий стеатоз, лобулярне запалення та гепатоцелюлярне балотування [147, 294, 295, 296].

L-аргінін є необхідною амінокислотою, попередником у синтезі численної кількості молекул, таких як оксид азоту (NO), що відіграють вирішальну роль у відновленні ендотеліальної функції мікросудин (плаценти) під час вагітності та внутрішньоутробного розвитку плода [144, 147]. Wu G., Bazer F. W. [347, 348] наголошують: під час вагітності спостерігається підвищена потреба L-аргініну. Надлишкова вага матері несприятливо впливає на розвиток плода внутрішньоутробно. Згідно з концепцією Developmental Origins of Health and Disease Hanson M., Gluckman P. (2013) плід потрапляє в неоптимальне внутрішньоутробне середовище, реагує розвитком пристосувань, що підвищують сприйнятливість формування різноманітних захворювань, що виникають у дорослому віці [337]. Зростаюча кількість робіт свідчить про сприятливий вплив додаткового L-аргініну на здоров'я жінки та плода [14, 294, 301, 302]. Саплементация L-аргініну під час вагітності почала набувати вагомого значення як стратегія перепрограмування для профілактики захворювань, що виникають у дорослих [303, 305]. Харчування матері є

життєво важливим для розвитку плаценти та плода. Як попередник синтезу біологічно важливих речовин, L-аргінін відіграє вагомую роль в метаболізмі речовин, розвитку плода, загоєнні ран та підтриманні цілісності тканин, імунної та репродуктивної функції організму [297, 298, 300].

Згідно з даними літератури, встановлено, що концентрація аргініну у плазмі крові матері нижча при вагітності, ускладненій затримкою внутрішньоутробного розвитку плода [298]. Аргінін необхідний для циклу сечовини для виведення аміаку з печінки та крові. Високий рівень аміаку згубно впливає на плід, що розвивається, через індукцію окисного стресу, підвищення внутрішньоклітинного рН, зменшення продукції АТФ та зменшення плодово-плацентарного кровотоку та транспорту поживних речовин [327].

L-аргінін є загальним субстратом для NO та поліамінів (путресцин, спермін та спермідин). Загальновідомо, що NO і поліаміни є вирішальними для запліднення, імплантації, розвитку ембріона та плацентарного ангиогенезу [14]. Крім того, NO має важливе значення для регуляції плодово-плацентарного кровотоку. Таким чином, NO може відігравати вирішальну роль у підтримці адекватної передачі поживних речовин від матері до плоду.

З іншого боку, рівні асиметричного диметиларгініну у плазмі крові матері знижуються на ранніх термінах гестації, але зростають із збільшенням терміну вагітності [201]. На ранніх термінах вагітності зменшення ADMA та супутнє збільшення NO можуть сприяти гемодинамічній адаптації та розслабленню матки, щоб уникнути розвитку синдрому затримки внутрішньоутробного росту плода.

Gui S., Jia J. (2014) висвітлили позитивний ефект застосування L-аргініну у комплексному лікуванні прееклампсії. Метааналіз, що включав сім досліджень з 916 пацієнтами, свідчить, що прийом L-аргініну може зменшити частоту прееклампсії та знизити діастолічний артеріальний тиск (АТ) на 4,86 мм рт.ст.. Крім того, повідомлялося, що жінки з прееклампсією, які отримували пероральну саплементацию аргініну в дозі 3 г на добу з моменту прийому до

пологів, покращували результати лікування матері та нащадків. Ці переваги включали збільшення синтезу NO, зменшення рівня АТ, задовільний розвиток плода [174, 304, 305].

Епідеміологічні дослідження показують зв'язок між низькою вагою плода при народженні та хронічними захворюваннями у матерів, включаючи порушення ліпідного обміну [306]. Повідомлялося про зниження рівня аргініну та похідних амінокислот у пупковій вені у новонароджених із низькою вагою при народженні та при передчасних пологах [303, 306, 311].

Карнітин є важливим метаболітом, що виконує ряд необхідних функцій в обміні речовин. Основна функція карнітину полягає у транспорті активованих довголанцюгових жирних кислот від цитозолу до матриці мітохондрій, де відбувається β -окиснення, модуляція ацетил-коензиму А та накопичення енергії у вигляді ацетилкарнітину. Усі тканини, що використовують жирні кислоти як джерело енергії мають потребу у карнітині для нормального функціонування [312]. Під час вагітності концентрація карнітину в плазмі крові зменшується приблизно до половини концентрації плазми крові у невагітних жінок (Bavoux, 1977) [106]. Прийом L-карнітину запобігає інсулінорезистентності, що є однією із патофізіологічних ланок виникнення НАЖХП. Дефіцит карнітину розвивається серед немовлят, що народжені передчасно або з дуже низькою масою тіла [322]. Тому адекватне надходження L-карнітину може бути важливим для росту плода та розвитку органів, особливо для плодів, що мають потенційні генетичні дефекти, пов'язані з окисним метаболізмом жирних кислот [475]. Недостатність L-карнітину може спричинити порушення окислення жирних кислот, що веде до кардіоміопатії, м'язової слабкості та живорого гепатозу [358]. Плацента забезпечує транспорт L-карнітину, який є ключовим для організму плода, однак плід має обмежену здатність до біосинтезу L-карнітину, таким чином, плід отримує майже весь необхідний L-карнітин з материнського кровообігу [19]. Leiva A. et al. (2013) вказують, що рівень L-карнітину у плазмі пуповини вище, ніж у матері [218]. Westbrook R. H. (2016) припустила, що це може бути однією із причин зменшення материнської

концентрації L-карнітину у плазмі крові під час вагітності [341]. Дефіцит L-карнітину під час вагітності може спричинити розлад окислення жирних кислот у печінці та згодом призвести до підвищення рівня ліпідів у плазмі крові.

Альфа-ліпоева кислота, природна коротколанцюгова жирна кислота, що містить сульфгідрильні групи, є потужним ендogenous антиоксидантом [292]. Вона є важливим кофактором в окислювальному декарбоксилюванні піровиноградної кислоти до ацетил – КоА і α -кетоглутарової до сукциніл – КоА, таким чином сприяє ліквідації метаболічного ацидозу [199, 292].

Ліпоева кислота грає важливу роль в ліпідному обміні. α -ліпоева кислота має позитивну ліпотропну дію, полегшуючи перенесення ацетату і жирних кислот з цитозолу в матрикс мітохондрій для подальшого окислення за рахунок підвищення вироблення ко-ензиму А [292]. Ліпоева кислота зрушує спектр ліпідів крові в бік ненасичених жирних кислот, знижує вміст холестерину і насичених жирних кислот в крові, запобігаючи розвитку атеросклерозу. Крім цього, ліпоева кислота мобілізує жир з жирового депо організму з подальшою його утилізацією в енергетичному обміні, підсилює засвоєння амінокислоти гліцин, синтез глюкози і білка в печінці. Альфа-ліпоева кислота виявилася ефективною у зменшенні симптомів діабетичної полінейропатії без серйозних побічних ефектів [137, 169], а також має гіполіпідемічну дію [138].

Альфа-ліпоева кислота знижує накопичення ліпідів у скелетних м'язах шляхом активації аденозин монофосфат протеїнкінази. М. А. Дербак і співавт. (2011) виявили, що α -ліпоева кислота зменшує стеатоз печінки і експресію регуляторно зв'язуючого стерол протеїну-1с (SREBP-1с) [32]. Альфа-ліпоева кислота підвищує фосфорилування аденозин монофосфат протеїнкінази в печінці і культурі печінкових клітин, інгібує ДНК-пов'язану активність і транскрипційну активність протеїну 1 і печінкового X-рецептора. Таким чином α -ліпоева кислота запобігає розвитку і зменшує прояви стеатогепатиту у хворих з атерогенною дисліпідемією.

Eun Hee Koh et al. (2011) провели рандомізовані подвійні сліпі дослідження 360 осіб із ожирінням (ІМТ – 30 кг/м² або ІМТ – 27-30 кг/м²) та

клінічними проявами гіпертензії, цукрового діабету та гіперхолестеринемії. При призначенні альфа-ліпоєвої кислоти у дозі 1800 мг/добу був отриманий позитивний ефект у зниженні ваги в осіб з ожирінням у порівнянні з групою плацебо (ВШ = 2,1%; 95 % ДІ [1,4-2,8], $p < 0,05$) [208].

Скрипник М. І. (2013) висвітлив позитивний ефект у нормалізації ліпідного та вуглеводного обмінів, функціонального стану печінки у пацієнтів з НАЖХП та надлишковою масою тіла завдяки комплексній терапії альфа-ліпоєвою кислотою на тлі санаторно-курортного лікування [65].

Деякі дослідники вивчали вплив урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) на рівень амінотрансфераз та стеатоз печінки у пацієнтів з НАЖХП. УДХК є гідрофільною жовчною кислотою та володіє антифібротичним, антихолеста-тичним, ліполітичним, гіпохолестеринемічним, антиоксидантним ефектами [146, 147, 257, 296].

Степанов Ю. М. та Косинська С. В. (2022) за даними метааналізу відзначили позитивний ефект застосування УДХК при внутрішньопечінковому холестази вагітних [329].

J. F. Dufour et al. (2006, 2022) підтвердив зниження активності лужної фосфатази, АЛАТ та зменшення стеатозу у пацієнтів з НАЖХП на тлі лікування УДХК. Комбінація УДХК та статинів показала позитивний ефект у лікуванні пацієнтів з дисліпідемією, високим ризиком серцево-судинних захворювань та НАЖХП на стадії стеатогепатиту [146, 147].

N. S. Mykhailovska та L. Ye. Miniailenko (2017) відзначають після додавання УДХК до базисної терапії ІХС та НАЖХП зменшення проявів ішемії міокарда та покращення діастолічної функції [257].

Резюме. Серед патологічних станів, які є факторами загрозливого перебігу вагітності, особливе місце посідає порушення обміну в печінці та ліпідного обміну. За даними ВООЗ у 90 % жінок з надлишковою масою тіла виявляють ранні прояви стеатозу печінки, який впродовж наступних п'яти років життя веде до розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки. Велика кількість дослідників звертає увагу, що вагітність та пологи на фоні НАЖХП та

ожиріння не рідко набувають патологічного характеру. Акушерські ускладнення, що виникають у жінок з метаболічним синдромом, є основними причинами материнської та перинатальної захворюваності та смертності.

Значне число досліджень присвячено проблемам щодо порушень ліпідного обміну, метаболічного синдрому, цукрового діабету та їх ускладнень артеріальною гіпертензією, тощо. Проте в літературі недостатньо висвітлено ризики, що несе НАЖХП та розвиток стеатозу чи неалкогольного стеатогепатиту у молодому віці, які можуть погіршити перебіг вагітності і пологів. Не встановлено тригерів і патогенетичних механізмів порушень печінки у жінок з порушенням ліпідного обміну та особливості розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на НАЖХП та ожиріння, а також не розроблено діагностично-прогностичних критеріїв своєчасного прогнозування, ранньої діагностики і лікування вагітних з НАСГ та ожирінням з метою попередження акушерських та перинатальних ускладнень.

Разом з тим зауважимо, що на сьогодні не розроблено загальновизнаної (протокольної) методики ведення вагітності у жінок з НАСГ в поєднанні з надлишковою масою тіла, ожирінням та/або МС.

Основні положення даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях автора [12, 101].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених вагітних та дизайн дослідження

Дисертаційну роботу виконано на базі КЗ Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР. Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр акушерства та гінекології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та профілактики ускладнень у жінок із порушенням репродуктивної функції та при супутній соматичній екстрагенітальній патології» (номер державної реєстрації 0116U003909) та «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U000361).

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України встановлено, що матеріали даного дисертаційного дослідження щодо обстеження пацієнтів та проведення наукових досліджень відповідають вимогам норм та принципів біоетики (протокол № 74 від 01 вересня 2023 р). При виконанні роботи були дотримані правила із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності, морально-етичних норм у відповідності з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) та наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. [27, 56].

У всіх пацієнток наукового дослідження після детального роз'яснення про мету, завдання, термін виконання отримана письмова інформована згода на обстеження, проведення лікування та оприлюднення узагальнених результатів дослідження із збереженням конфіденційності особистих даних.

Усіх вагітних досліджуваних груп з метою постановки діагнозу було обстежено відповідно до стандартів якості Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» [48]. Діагноз НАСГ та ожиріння встановлено згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (2018) WGO Global Guideline Obesity, стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит, МКХ-10», на підставі даних анамнезу, клінічного, інструментального обстеження та біохімічних маркерів [68], а також спираючись на рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [143, 148].

За період виконання дослідження нами проведені ретроспективний клініко-статистичний аналіз 3644 карт історій вагітності та пологів жінок, які обстежувались та лікувались у відділеннях екстрагенітальної патології та патології вагітності і народжували в Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі “Мати і дитина” протягом 2015-2018 років. З них для подальшого аналізу було відібрано 134 карти історій вагітності та пологів жінок із верифікованим діагнозом НАСГ та супутніми ознаками надлишкової маси тіла або ожиріння, що становило 3,67 % від загальної популяції роділь Тернопільської області.

На другому етапі в дослідження було включено 167 вагітних, з яких основну I групу склали 98 вагітних (середній вік $-(27,2 \pm 2,5)$ років) з НАСГ та ожирінням, отримували розроблений нами курс комплексної терапії з метою зниження частоти розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, обумовлених НАСГ на тлі ожиріння. Групу порівняння склали 69 вагітних у віці $(28,4 \pm 3,4)$ років з НАСГ та ожирінням, які отримували протокольну терапію. До групи контролю увійшло 30 практично здорових вагітних у віці

(25,1 ± 2,3) років без ознак НАСГ та надлишкової маси тіла та фізіологічним перебігом вагітності і пологів.

Дизайн дослідження включав послідовно скринінг пацієнток (відповідність критеріям включення та виключення), розподіл на групи, визначення клінічних, лабораторних та інструментальних показників та в подальшому лікування вагітних із НАСГ та ожирінням протягом трьох місяців у безперервному режимі.

Критеріями включення в дослідження були: наявність бажаної одноплідної вагітності без аномалій розвитку плода; відсутність клінічно значимої екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації; відсутність аномалій розвитку матки; наявність надлишкової маси тіла або ожиріння; свідомо поінформована письмова згода на проведення додаткових досліджень, а саме NASH-тесту та еластографії печінки зі стеатометрією; дотримання рекомендованої схеми лікування.

Критеріями виключення з дослідження були: вірусний гепатит В, С, Д; автоімунний гепатит; токсичні ураження печінки; генетична патологія печінки; цироз печінки; наявність екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації; цукровий діабет 1 та 2 типу; вроджені аномалії матки; багатоплідна вагітність.

Для оцінки ступеня ожиріння використовували показник ІМТ (індекс Кетле) – відношення маси тіла, вираженої в кілограмах, до квадрату зросту в метрах:

$$\text{ІМТ} = \frac{M}{P^2} \quad (2.1)$$

де М – маса тіла, кг;

Р – ріст, м.

Результати ІМТ оцінювали згідно з класифікацією ВООЗ: 18,5 – 24,9 кг/м² – нормальна маса тіла; 25,0 – 29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла (НадІМТ); 30 – 34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня; 35 – 39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня; 40 та більше кг/м² – ожиріння III ступеня [62].

В цілому дизайн дослідження має наступну послідовність (рис. 2.1).

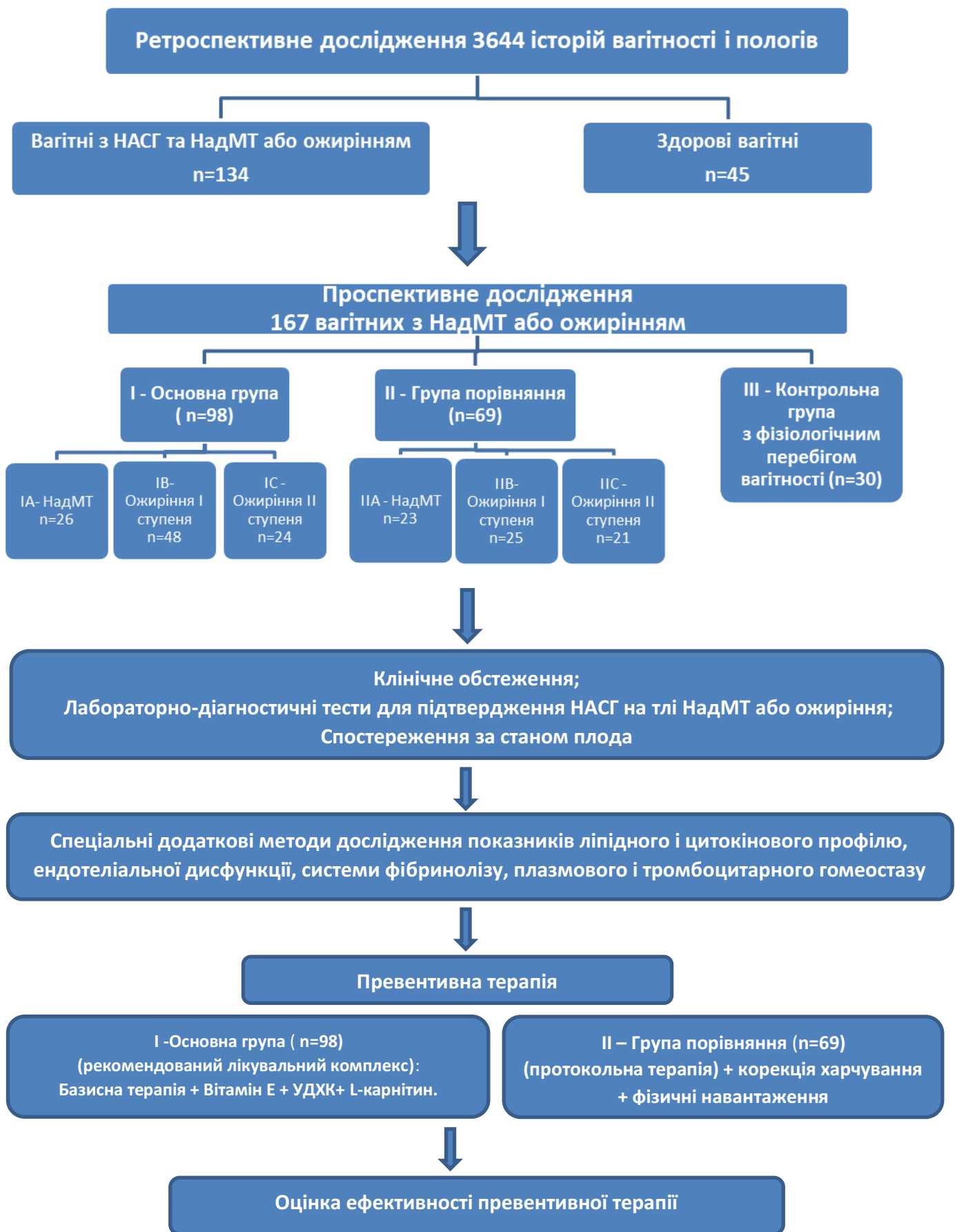


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження і розподіл вагітних досліджуваних груп залежно від способу лікування

Всі вагітні із НАСГ та абдомінальним ожирінням були розподілені на підгрупи залежно від індексу маси тіла (ІМТ). До основної групи увійшло 98 вагітних, з яких ІА підгрупа – 26 вагітних з НадІМТ, ІВ підгрупа – 48 вагітних з ожирінням І ступеня, ІС підгрупа – 24 вагітних з ожирінням ІІ ступеня (рис. 2.2).

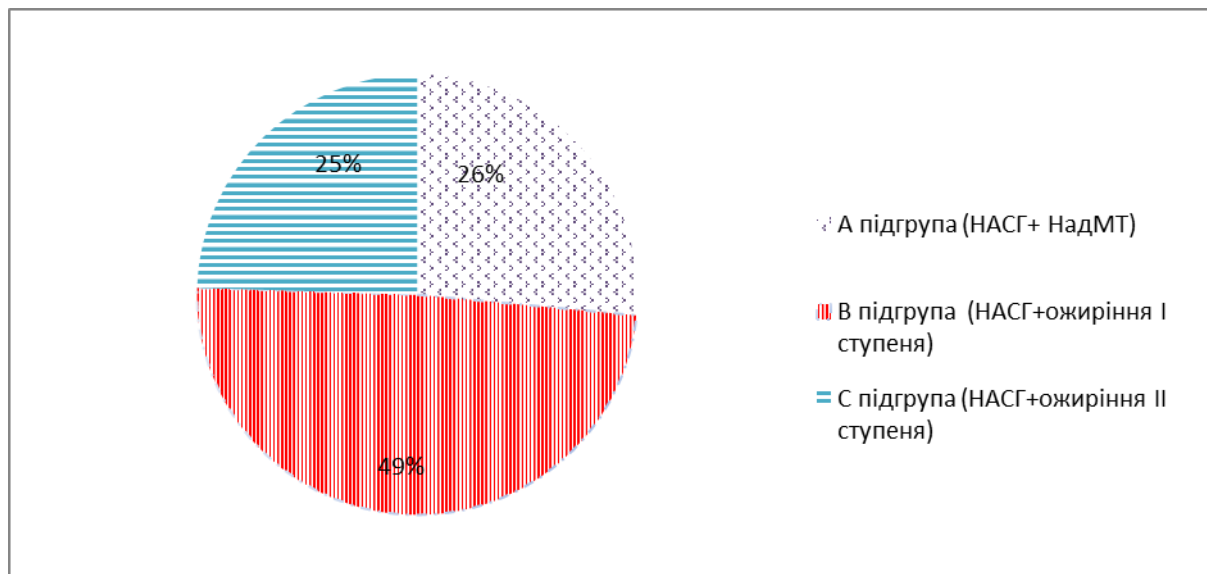


Рисунок 2.2 – Розподіл вагітних основної групи з НАСГ за величиною ІМТ

Групу порівняння складало 69 вагітних, з яких ІА група – 23 пацієнтки з НадІМТ, ІВ – 25 вагітних з ожирінням І ступеня, ІС – 21 вагітна з ожирінням ІІ ступеня (рис. 2.3). Тривалість ожиріння у обстежених пацієнток групи порівняння становила від 3 до 15 років. У 87 (52,1 %) вагітних тривалість ожиріння була до 5 років, у 62 (37,1 %) пацієнток від 6 до 10 років, а у 18 (10,8 %) жінок більше 10 років (рис. 2.5).

Усі вагітні були жительками Тернопільської області та належали до європеїдної раси. При співставленні їх за переліченими показниками в більшості не виявлено суттєвих достовірних відмінностей. Так, аналіз отриманих даних виявив, що середній вік вагітних пацієнток основної групи у підгрупі А становив $(23,6 \pm 1,2)$ роки, у підгрупі В – $(26,7 \pm 1,3)$ роки, а у підгрупі С – $(28,3 \pm 1,7)$ роки. З анамнезу відомо, що тривалість НАСГ складала у підгрупі А – $(2,4 \pm 1,5)$ роки, у підгрупі В – $(3,2 \pm 1,4)$ роки і в підгрупі С – $(6,3 \pm 2,1)$ років (рис. 2.4).

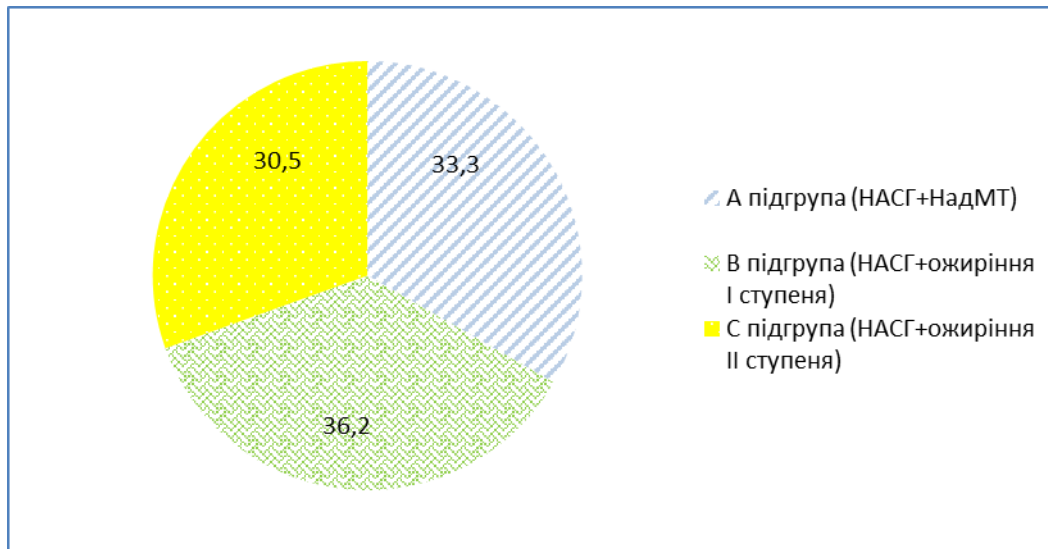


Рисунок 2.3 – Розподіл вагітних групи порівняння з НАСГ за величиною ІМТ

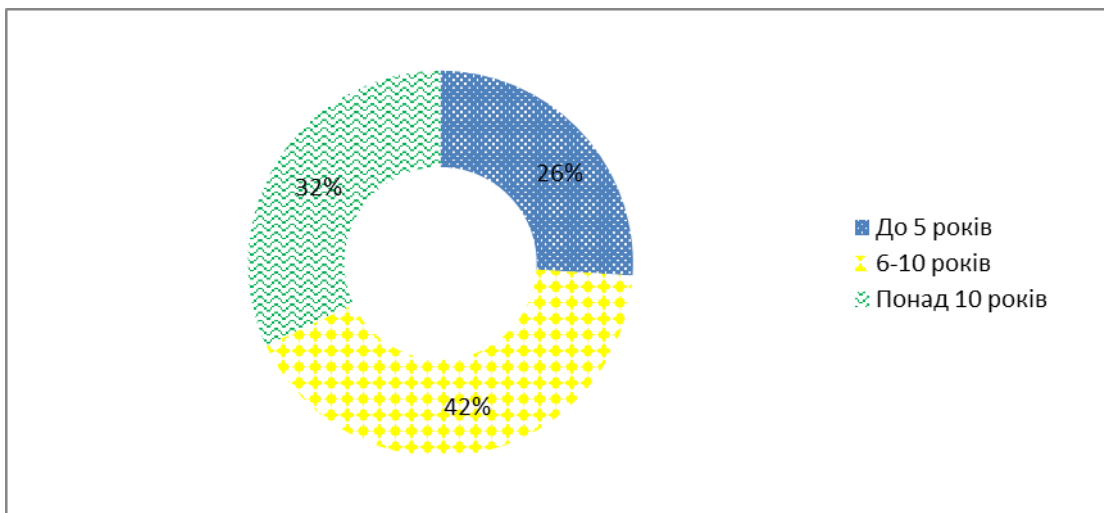


Рисунок 2.4 – Розподіл вагітних на неалкогольний стеатогепатит основної групи за тривалістю захворювання, %

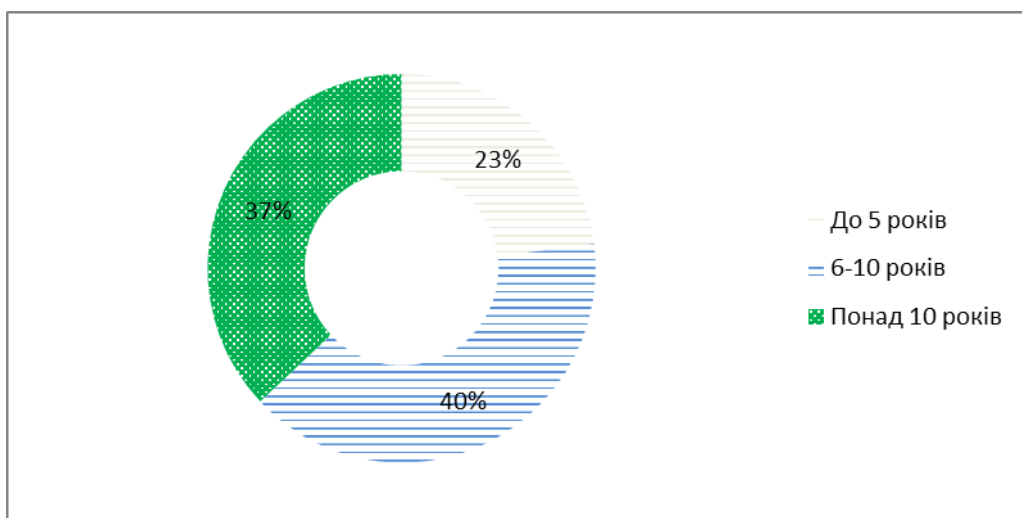


Рисунок 2.5 – Розподіл вагітних на неалкогольний стеатогепатит групи порівняння за тривалістю захворювання, %

2.2 Методики лікування обстежених вагітних

В залежності від методики лікування, яке отримували пацієнтки, обидві групи розподілено на підгрупи: ІА (26 вагітних), ІВ (48 жінок), ІС (24 пацієнтки), що отримували комплексну терапію протягом трьох місяців у безперервному режимі у вигляді Вітаміну Е у дозі 400 МО/добу в якості антиоксидантного та ангіопротекторного засобу, урсодезоксихолевої кислоти у дозі 15 мг/кг на добу в якості гіполіпідемічного та антиоксидантного засобу, потенціюючи протистеатозний ефект, та L-карнітину у дозі 3 г на добу в якості метаболічного середника для профілактики акушерських і перинатальних ускладнень, пов'язаних з порушенням енергетичного метаболізму клітин. Групу порівняння склали репрезентативні за перебігом вагітності та віком жінки з НАЖХП на стадії НАСГ та абдомінальним ожирінням, які відповідали підгрупам основної групи (ІА – 23 пацієнтки, ІВ – 25 жінок, ІС – 21 вагітна) та отримували протокольну терапію (ПТ) + корекція харчування + фізичні навантаження згідно з наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок.

Оцінку скарг, об'єктивного статусу вагітних, стану плода проводили за результатами лабораторно-інструментального дослідження до лікування та через 3 місяці безперервної терапії.

Базисну протокольну терапію вагітних із НАСГ проводили згідно з Наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року “Неалкогольний стеатогепатит” та практичних рекомендацій EASL-EASO 2016 [68, 148]. Відповідно, таке лікування включало прийом альфа-токоферолу ацетат (Віт. Е) у добовій дозі 200-400 мг по 25-36 крапель, Омега-3 у вигляді ейкозапентаєнової кислоти 300 мг, докозагескаєнової кислоти 200 мг, інших жирних кислот 498 мг, d-альфа токоферолу 2 мг (1 капсула) двічі на добу за 15 хв. до прийому їжі.

Протягом усього періоду лікування вагітні дотримувались режиму заходів щодо корекції способу життя. З метою підвищення фізичної активності жінкам було рекомендовано щоденні 30- хвилинні прогулянки.

Корекція харчової поведінки полягала у дотриманні основ середземноморської дієти: 4-разовому режимі харчування, виключенні жирної, смаженої їжі, цукру та насичених жирів, у зменшенні калоражу раціону. Згідно з практичними рекомендаціями EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline та Європейського товариства клінічного харчування та метаболізму (European Association for Clinical Nutrition and Metabolism) усім пацієнткам призначали дієту з помірним обмеженням енергетичної цінності раціону на 400 ккал/добу, за рахунок обмеження споживання жирів тваринного походження та вуглеводів, особливо з високим глікемічним індексом для покращення функціонального стану печінки [148, 152, 205].

2.3 Клінічна характеристика обстежених груп вагітних

Аналіз змін клінічних проявів НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння проведено за результатами ретроспективного дослідження.

У таблиці 2.1 наведено розподіл вагітних усіх груп залежно від віку. Наведені дані свідчать про вікову однорідність жінок обох досліджуваних груп ($p > 0,05$).

Таблиця 2.1 – Віковий розподіл жінок усіх клінічних груп

Клінічні групи	Діапазон віку	Медіана віку ($M \pm m$)
Основна група (n=98)	21-37	27,2 \pm 2,5
Група порівняння (n=69)	19-38	28,4 \pm 3,4
Здорові вагітні (n=30)	18-39	25,1 \pm 2,3

Під час дослідження анамнезу та соціальних факторів розвитку НАСГ з'ясували спадкову схильність до абдомінального ожиріння, захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту у близьких та родичів. Звертали увагу на наявність соціальних факторів та шкідливих звичок, як можливих етіологічних чинників розвитку НАСГ: наявність стресових ситуацій,

малорухомий спосіб життя, вживання їжі з високим вмістом жирів тваринного походження, зловживання смаженою та гострою їжею, алкоголем, солодкими газованими напоями, тютюнопалінням.

У жінок основної та групи порівняння, що мали прояви НАСГ на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння в порівнянні з контрольною групою достовірно частіше відмічали супутню екстрагенітальну патологію, а саме захворювання з боку органів травлення (табл. 2.2). У жінок із фізіологічним перебігом вагітності усі виявлені захворювання перебували в стадії стійкої ремісії протягом не менше трьох років.

Таблиця 2.2 – Частота виявлення основних факторів ризику розвитку стеатогепатиту у вагітних обстежених груп, n (%)

Показник	Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=45)	Вагітні з НАСГ та НадМТ або ожирінням (n=134)	ВШ (95 % ДІ) P
	n (%)	n (%)	
Спадковий фактор (наявність абдомінального ожиріння у батька чи матері вагітної)	2 (4,4 %)	43 (32,0 %)	10,15 (2,35-43,89) 0,001
Несприятливі соціальні фактори (одинокі, складні житлові умови)	4 (8,8 %)	15 (11,2 %)	1,29 (0,40-4,11) 0,6
Тютюнопаління (до/під час пологів)	5 (11,1 %)	36 (26,8 %)	2,93 (1,07-8,02) 0,03
Малорухомий спосіб життя	6 (13,3 %)	79 (58,9 %)	9,33 (3,69-23,56) <0,0001
Зловживання солодкою, смаженою та гострою їжею	10 (22,2 %)	74 (55,2 %)	4,31 (1,97-9,42) 0,0002
Вживання їжі з високим вмістом тваринних жирів	10 (22,2 %)	85 (63,4 %)	6,07 (2,76-13,32) <0,0001
Соматоформна вегетативна дисфункція	8 (17,7 %)	39 (29,1 %)	1,89 (0,81-4,44) 0,13
Хронічний панкреатит	2 (4,4 %)	17 (12,6 %)	3,12 (0,69-14,08) 0,13

Продовження таблиці 2.2

Варикозна хвороба нижніх кінцівок	4 (8,8 %)	16 (11,9 %)	1,38 (0,43-4,39) 0,57
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	2 (4,4 %)	23 (17,1 %)	4,45 (1,00-19,71) 0,04
Хронічний коліт	-	6 (4,3 %)	4,60 (0,25-83,34) 0,30
Хронічний пієлонефрит, стадія ремісії	2 (4,4 %)	7 (5,2 %)	1,21 (0,24-6,06) 0,81
Хронічний гастродуоденіт	4 (8,8 %)	13 (9,7 %)	1,10 (0,34-3,56) 0,87
Дискінезія жовчовивідних шляхів	5 (11,1%)	35 (26,1%)	2,82 (1,03-7,73) 0,04
Хронічний холецистит, стадія ремісії	4 (8,8 %)	21 (15,6 %)	1,90 (0,61-5,88) 1,12
Геморой	2 (4,4 %)	7 (5,2 %)	1,21 (0,24-6,06) 0,81
Примітка. ВШ – співвідношення між пацієнтками з групи НАСГ та НадМТ або ожиріння та контрольної групи; % - відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.			

У цих же пацієток достовірно частіше фіксували такі фактори ризику МС, як малорухомий спосіб життя, дієтичні порушення, спадкову схильність до ожиріння та тютюнопаління.

Ретроспективний аналіз історій вагітності і пологів у виділених групах жінок з НАСГ та НадМТ або ожирінням підтвердив пряму залежність між стеатогепатитом та розвитком акушерських і перинатальних ускладнень (табл. 2.3).

У вагітних із НАСГ виявлена достовірно вища частота невиношування вагітності за рахунок загрози раннього (36,5 %) $p=0,001$, пізнього викидня (29,1 %) $p=0,003$, істміко-цервікальної недостатності (16,4 %) $p=0,03$ та загрози передчасних пологів (21,6 %) $p=0,03$ порівняно з контрольною групою, у яких дані ускладнення спостерігали відповідно у 8,8 %, 4,4 %, 2,2 % та 6,6 %. Найчастішою патологією серед виявлених ускладнень попередніх вагітностей були гестаційні набряки (17,9 %) $p=0,15$, помірна преєклампсія (20,1 %) $p=0,01$,

дисфункція плаценти (42,3 %) $p < 0,0001$, багатоводдя (17,9 %), що були підґрунтям для зростання випадків затримки росту плода (22,3 %) $p = 0,01$ та дистресу (17,1 %) $p = 0,03$. В групі контролю дані ускладнення зустрічались відповідно у 8,8 %, 4,4 %, 13,3 % та 8,8 % жінок, а затримка росту плода та дистрес виявлені лише у 2,2 % пацієток, що достовірно нижче, ніж у вагітних основної дослідної групи $p = 0,01$, $p = 0,03$.

Таблиця 2.3 – Частота розвитку ускладнень вагітності та пологів у жінок з НАСГ та НадМт або ожирінням за даними ретроспективного аналізу

Показник	Вагітні з НАСГ та НадМТ або ожирінням, (n=134)	Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=45)	ВШ (95 % ДІ) P
	n (%)	n (%)	
Загроза раннього самовільного викидня	49 (36,5)	4 (8,8)	5,90 (1,99-17,49) 0,001
Загроза пізнього викидня	39 (29,1)	2 (4,4)	8,82 (2,03-38,23) 0,003
Істміко-цервікальна недостатність	22 (16,4)	1 (2,2)	8,64 (1,13-66,08) 0,03
Загроза передчасних пологів	29 (21,6)	3 (6,6)	3,86 (1,11-13,38) 0,03
Гестаційні набряки	24 (17,9)	4 (8,8)	2,23 (0,73-6,83) 0,15
Гестаційна гіпертензія	20 (14,9)	1 (2,2)	7,71 (1,00-59,26) 0,04
Затримка росту плода	30 (22,3)	1 (2,2)	12,69 (1,67-95,99) 0,01
Помірна прееклампсія	27 (20,1)	2 (4,4)	11,41 (1,50-88,70) 0,01
Важка прееклампсія	7 (5,2)	1 (2,2)	2,40 (0,28-20,10) 0,41
Дисфункція плаценти	77 (42,3)	6 (13,3)	8,78 (3,48-22,14) <0,0001
Маловоддя	47 (25,8)	3 (6,6)	7,56 (2,22-25,71) 0,001
Багатоводдя	24 (17,9)	4 (8,8)	2,23 (0,73-6,83) 0,15

Продовження таблиці 2.3

Дистрес плода	23 (17,1)	1 (2,2)	9,11 (1,19-69,58) 0,03
Макросомія плода	31 (23,1)	2 (4,4)	6,47 (1,48-28,24) 0,01
Передчасний розрив плодових оболонок	42 (31,3)	5 (11,1)	3,65 (1,34-9,91) 0,01
Передчасні пологи	29 (21,6)	1 (2,2)	12,15 (1,60-92,00) 0,01
Індукція пологів	31 (23,1)	3 (6,6)	4,21 (1,22-14,53) 0,02
Слабкість пологової діяльності	25 (18,6)	2 (4,4)	4,9 (1,11-21,72) 0,03
Кесарів розтин	31 (23,1)	4 (8,8)	3,08 (1,02-9,29) 0,04
Обструктивні пологи	21 (15,6)	-	17,23 (1,02- 290,62) 0,04
Післяпологова кровотеча	25 (18,6)	1 (2,2)	10,09 (1,32-76,78) 0,02
Примітка. ВІШ – співвідношення між пацієнтками з групи НАСГ та НадМТ або ожиріння та контрольної групи; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.			

Згідно з анамнезом у 18,6 % жінок пологи протікали на тлі діагностованої слабкості пологової діяльності, $p=0,03$, обструктивні пологи виникли у 15,6 %, $p=0,04$, що часто завершувалось операцією кесарського розтину (23,1 %), $p=0,04$, а також гіпотонічною кровотечею (18,6 %), $p=0,02$. У контрольній групі частка даних акушерських ускладнень становила 6,6 % та 2,2 % серед роділь, а випадків клінічно вузького тазу не було діагностовано ($p=0,04$).

Клінічна картина НАСГ у вагітних обох дослідних груп вагітних із НАСГ характеризувалася наявністю наступних синдромів: астено-вегетативного (підвищена стомлюваність, порушення сну, емоційна лабільність, зниження та підвищення апетиту), диспептичного (закрепи, нудота, метеоризм), дискомфортом у правому підбер'ї, гепатомегалією, холестаазом, нейроендокринними розладами (ожирінням I-II ступеня).

Об'єктивно, у жінок з НАЖХП були присутні типові симптоми стеатогепатиту: біль/дискомфорт у правому підребер'ї – у 64 (47,7 %) жінок, $p=0,001$, порушення сну, загальна слабкість – у 103 (76,8 %) пацієнток, $p<0,001$, метеоризм/діарея – у 76 (56,7 %) вагітних, $p=0,001$.

Більш детальна клініко-біохімічна характеристика досліджуваних груп описана у наступному розділі.

2.4 Лабораторні та інструментальні методи дослідження

У роботі використані загально-клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Клінічне обстеження вагітних включало збір анамнезу життя та перебігу даної вагітності, репродуктивного анамнезу (вік, менархе, характер становлення менструальної функції, паритет, наявність супутніх гінекологічних та екстрагенітальних захворювань). Аналізували скарги, дані анамнезу, особливу увагу звертали на фізичну активність та заняття спортом. Детально вивчали нутріціологічний статус кожної вагітної: харчова поведінка, характер і особливості прийому їжі, коливання маси тіла та причини її збільшення.

Для оцінки розподілу підшкірно-жирової клітковини використовували визначення обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та їх співвідношення (ОТ/ОС). При первинному огляді вагітної вимірювання ОТ проводили на середині відстані між підребер'ям та вершиною гребеня клубової кістки по серединній пахвовій лінії. ОС визначали на рівні великого вертлюга стегнових кісток. Ожиріння розцінювали як абдомінальне при $ОТ - 80$ см і більше, також при відношенні $ОТ/ОС > 0,88$.

Обов'язковий обсяг лабораторних досліджень включав: загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові (вміст загального білірубину та його фракцій, АЛАТ, АсАТ, лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), визначення тимолової проби, загального білка та його фракцій), ліпідний спектр крові, який визначали за допомогою уніфікованих методик, на

біохімічному аналізаторі BSA-3000 («SFRI Medical Doagnostics», Франція). Дані лабораторні обстеження були виконані у клініко-діагностичній лабораторії КНП ТОКПЦ «Мати і дитина» ТОР (свідоцтво про атестацію № РХ-0299/20 від 18 листопада 2020 року. Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени вранці натще.

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю АЛАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТ, коефіцієнтом де Рітіса АЛАТ/АсАТ, вмістом загального білірубину та його фракцій, тимоловою пробєю, рівнем загального білка, альбумінів та глобулінів. Виключення вірусних гепатитів проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на віруси гепатитів В та С (якісне визначення).

Для оцінки ліпідного обміну визначали загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), β -ліпопротеїди, аполіпротеїн А1 (Аро А1) за допомогою тест-системи Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія), розрахунку індексу атерогенності (ІА) за формулою (2.2):

$$IA = \frac{ЗХС - ЛПВЩ}{ЛПВЩ} \quad (2.2).$$

Вміст ЛПДНЩ обчислювали за формулою W. T. Friedewald (2.3):

$$ЛПДНЩ = ЗХ - ЛПВЩ - ЛПНЩ \text{ (ммоль/л)} \quad (2.3).$$

Визначення рівня адипонектину сироватки крові здійснювали методом ІФА з використанням тест-системи Adiponectin ELISA (Mediagnost GvbH, Німеччина); для визначення рівня лептину методом ІФА використовували тест-систему Leptin ELISA Kit (Diagnostics Biochem Canada Inc, Онтаріо), для визначення рівня резистину методом ІФА використовували тест-систему Human RETN (Resistin) ELISA Kit (Elabscience, США).

Лептинорезистентність (ЛР) визначали за формулою (2.4):

$$ЛР = \frac{\text{лептин (нг/мл)}}{ТГ \text{ (ммоль/л)}} \quad (2.4).$$

Стан системи фібринолізу вивчали шляхом сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної (НФА) фібринолітичної

активності плазми, загальний коагуляційний потенціал крові (ПТЧ, ПТІ), потенційну активність плазіногену (ПАПГ), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III вивчали за допомогою наборів реактивів фірми “Simko Ltd” (м.Львів, Україна).

Вивчення біохімічних маркерів функції ендотелію проводили за допомогою оцінки концентрації ендотеліну-1, вміст якого досліджували за допомогою імуноферментного аналізу із використанням тест-системи “Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA KIT” (Elabscience, США), а також за вмістом у крові стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) спектрофотометричним методом по методиці L. C. Green [172].

Для оцінки цитокинового профілю визначали рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП- α імуноферментним методом ELISPOT (enzyme-linked immunospot), BD Biosciences (США).

Вище описані дослідження були виконані у міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії ТНМУ імені І.Я. Горбачевського (свідоцтво про технічну компетентність №132/17 від 17 листопада 2017 року).

Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали шляхом проведення неінвазивного діагностичного тесту “NASH-FibroTest” (лабораторія BioPredictive, Франція), проводили комплексну оцінку морфологічних змін гепатоцитів у лабораторії “Діла” (свідоцтво про атестацію № 30001 від 12 липня 2019 року, та № 30001 від 19 жовтня 2021 року. Забір крові проводився вранці натще з ліктьової вени для визначення наступних показників: α_2 -макроглобулін (α_2 -МГ), гаптоглобін, Аро А1, загальний білірубін, ГГТ, АлАТ, АсАТ, рівень глюкози, ЗХ, тригліцериди з урахуванням ІМТ, віку жінки. Результати тесту графічно оцінювали за 3 шкалами: ступінь фіброзу за шкалою METAVIR (шкала “Fibrotest”), наявність жирового гепатозу (шкала “SteatoTest”) та наявність неалкогольного стеатогепатиту (шкала “NashTest”) [121].

Для визначення структурних змін печінки проводили ультразвукове дослідження (УЗД) за допомогою апарата IU22 \times MATRIX (“Phillips Ultrasound”,

США) у В-режимі з використанням конвексного датчика (3-5 МГц) з подальшою цифровою гістографічною обробкою ультрасонографічних зображень. Обстеження пацієнтів проводили натще за загальноприйнятою методикою. Оцінювали на розміри часток печінки, щільність її паренхіми, ступінь фіброзу та жирової інфільтрації, визначали діаметр портальної вени.

Фіброз паренхіми печінки визначали за величиною швидкості зсувної хвилі (м/с) з оцінкою стадії за шкалою METAVIR: F1 – зі швидкістю зсувної хвилі в межах 1,23-1,37 м/с; F2 – зі швидкістю зсувної хвилі в межах 1,38-2,0 м/с; F3 – зі швидкістю зсувної хвилі 2,01-2,64; F4 – зі швидкістю зсувної хвилі понад 2,64 м/с. УЗД-критеріями жирової інфільтрації печінки є збільшення її розмірів, дифузне однорідне підвищення ехогенності тканин, ефект дистального згасання сигналу, а також розширення портальної вени [332].

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 з жировою інфільтрацією): від 1,0 до 2,19 дБ/см; S1 – мінімальний ступінь стеатозу (частка гепатоцитів з жировою інфільтрацією становить 6-33 %): від 2,20 до 2,29 дБ/см; S2 – помірний стеатоз (частка гепатоцитів з жировою інфільтрацією становить 34-66 %): від 2,30 до 2,90 дБ/см; S3 – виражений стеатоз (частка гепатоцитів з жировою інфільтрацією становить > 66 %): > 2,90 дБ/см [132].

Критеріями стеатозу вважали збільшення розмірів печінки; дифузне, однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка»); ефект дистального затінювання – портальні судини здаються гіпоехогенними (реверс контрасту). Критеріями стеатогепатиту були: гіперехогенність («яскравість») тканини печінки внаслідок дифузної жирової інфільтрації, перші ознаки портальної гіпертензії (розширення портальної вени). Окрім цього, оцінювали форму та визначали розміри жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, нирок. Визначали наявність чи відсутність вільної рідини у черевній порожнині.

Проводили еластографію печінки з стеатометрією методом зсувної хвилі конвексним датчиком на глибині 10-50 мм від капсули на частотах 2-5 МГц. Контрольний об'єм 5 мм встановлювали в зоні інтересу 10 мм на глибині 1-3 см. Жорсткість печінкової тканини (ЖПТ) вимірювали в обох частках (не менше 10 вимірювань). Потім з отриманих вимірів визначали медіану ЖПТ у кілопаскалях (кПа). За норму вважалися вимірювання печінки в діапазоні від 1,5 до 3,5 кПа [112].

2.5 Оцінка фетоплацентарного комплексу та стану плода

Стан фетоплацентарного комплексу під час вагітності оцінювали за результатами ультразвукового та доплерометричного досліджень, які здійснювали за допомогою ультразвукового апарату „Toshiba Aplio-Mx” (фірми “Toshiba Medical System”, Японія), забезпеченого спеціалізованими програмами для розрахунку терміну вагітності й маси плода. Ультразвукову фетометрію, плацентометрію, а також визначення кількості амніотичної рідини шляхом вимірювання висоти амніотичного стовпчика й розрахунок амніотичного індексу здійснювали за допомогою секторального датчика з частотою сканування 3,5 МГц. Під час УЗД визначали тонус і збудливість матки, проводили фетометрію з аналізом стандартних показників (обвід голови й живота, довжина стегна, передбачувана вага). Дослідження проводили у всіх пацієнток в терміні гестації 26-38 тижнів.

Доплерометричне дослідження параметрів кровообігу у системі мати-плацента-плід проводили із застосуванням пульсуючої хвилі частотою 2,4 МГц шляхом визначення кровотоку в маткових артеріях (МА), артеріях пуповини та середньомозковій артерії плода (СМА) на 30 тижні вагітності.

Для оцінки стану кровотоку використовували наступні показники:

- Систоло-діастолічне співвідношення (S/D) – співвідношення максимальної систолічної (V сист.) до кінцевої діастолічної (V діаст.) швидкості кровоплину:

$$S/D=V_{\text{сист.}}/V_{\text{діаст.}} \quad (2.5).$$

- Пульсаційний індекс (ПІ) – відношення різниці між максимальною систолічною і кінцевою діастолічною швидкістю до середньої ($V_{\text{ср.}}$) швидкості кровотоку:

$$\text{ПІ}=(V_{\text{сист.}} - V_{\text{діаст.}}) / V_{\text{ср.}} \quad (2.6).$$

- Індекс резистентності (ІР) – відношення різниці між максимальною систолічною і кінцевою діастолічною швидкістю до максимальної систолічної швидкості кровотоку:

$$\text{ІР} = (V_{\text{сист.}} - V_{\text{діаст.}}) / V_{\text{сист.}} \quad (2.7).$$

Для оцінки функціонального стану плода використовували кардіотокографію (КТГ) за допомогою фетального монітора Sonicaid Team Care “Huntleigh HEALTHCARE” з оцінкою кардіотокограми за шкалою Fisher та біофізичним профілем плода.

Запис кардіотокограми проводився в положенні жінки лежачи на лівому боці протягом 30 хвилин. Оцінювали наступні параметри: базальний ритм – середня частота серцевих скорочень плода; варіабельність – зміна частоти і амплітуди серцевих скорочень плода; акцелерації – підвищення частоти серцевого ритму від базального ритму більше ніж на 15 ударів тривалістю понад 10-15 секунд; децелерації – зниження частоти серцевих скорочень від базального ритму більше ніж на 15 ударів тривалістю понад 10-15 секунд. Оцінка 0 відображає ознаки страждання плода, 1 бал – початкові ознаки, 2 бали – задовільні параметри. Сумарно сума балів вказує на нормальний стан чи порушення серцевої діяльності плода: 8-10 балів – нормальний стан; 5-7 балів – сумнівний стан; 4 і менше балів вказують на патологічний стан плода (дистрес).

Біофізичний профіль плода оцінювали з 30 тижня гестації сумою балів окремих біофізичних показників (реактивність серцево-судинної системи плода за результатами нестресового тесту, оцінка дихальних рухів, тонуусу, рухової активності плода, об'єм навколоплідних вод) згідно з таблицею 2.4.

Таблиця 2.4 – Оцінка результатів показників біофізичного профілю плода

Показники	Бали		
	2	1	0
Нестресовий тест (реактивність серцевої діяльності плода після його рухів за даними КТГ)	5 і більше акцелерацій амплітудою не менше 15 уд./хв., тривалістю не менше 15 с., пов'язаних із рухами плода за 20 хв. спостереження	2-4 акцелерацій амплітудою не менше 15 уд./хв. тривалістю не менше 15 с, пов'язаних із рухами плода за 20 хв. спостереження	1 акцелерація або відсутність її за 20 хв. спостереження
Дихальні рухи плода (ДРП)	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю 60с. і більше за 30 хв. спостереження	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю від 30 до 60 с. за 30 хв. спостереження	ДРП тривалістю менше 30 с. або їх відсутність за 30 хв. спостереження
Рухова активність плода	Не менше 3 генералізованих рухів за 30 хв. спостереження	1 або 2 генералізованих рухи за 30 хв. спостереження	Відсутність генералізованих рухів
Тонус плода	Один епізод і більше розгинань із поверненням у згинальне положення хребта та кінцівок за 30 хв. спостереження	Не менше одного епізоду розгинання із поверненням у згинальне положення за 30 хв. спостереження	Кінцівки в розгинальному положенні
Об'єм навколоплідних вод	Води визначаються у матці, вертика. діаметр вільної ділянки вод 2 см і більше	Вертик. розмір вільної ділянки вод більше 1 см, але не менше 2 см	Тісне розташування дрібних частин плода, вертика. Діаметр вільної ділянки менше 1 см
Оцінка БПП	8-10 балів – задовільний стан плода; 7-8 балів – сумнівний стан плода (повторити через 2 дні); 6 балів і нижче – патологічна оцінка БПП (вирішення питання родорозрішення).		

2.6 Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою ліцензованого пакета програм Statistica 10.0 ("StatSoft", США), SPSS- 23, пакета статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Вибір методу статистичного аналізу залежав від особливостей даних, що підлягали обробці, та поставлених завдань. При описі якісних ознак зазначали загальну кількість спостережень (n) та абсолютний ризик досліджуваної ознаки (%). Знаходили середнє арифметичне (M) та його помилку (m). Результати представляли у вигляді $M \pm m$. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за t -критерієм Стьюдента для незалежних вибірок при нормальному розподілі та за U -критерієм Уїлкоксона (Манна-Уїтні) за умови непараметричних результатів. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$. Графіки й рисунки виконували за допомогою пакету програм «Microsoft Office-2016».

При проведенні кореляційного аналізу застосовували метод параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r) з подальшою перевіркою достовірності результату за допомогою критерію Стьюдента та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена.

Від'ємне значення коефіцієнта вказує на зворотний (негативний, від'ємний) зв'язок між досліджуваними явищами, додатне – на прямо пропорційний (прямий, позитивний) зв'язок, а нульове значення – на його відсутність. За силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $|r| = 0,70-0,99$, середньою – при $|r| = 0,30-0,69$, слабкою – при $|r| = 0,01-0,29$. Значимість коефіцієнта кореляції оцінювали за допомогою критерію Стьюдента за вірогідності похибки $p < 0,05$.

Для прогнозування перебігу НАСГ, визначення діагностичної значущості показників використовували ROC-аналіз з обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC).

Для розрахунків вибіркового значення відношення ризиків (ВР), величини стандартної похибки відношення ризиків і меж 95 % довірчого інтервалу (ДІ), в якому з заданою надійною ймовірністю знаходиться істинне значення відношення шансів (ВШ) генеральної сукупності, використовували програму “SPSS-23”.

Порівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію χ^2 , порівняння кількісних величин незалежних вибірок – за критерієм Манна-Уїтні, а порівняння середніх величин зв'язаних вибірок (до і після лікування) здійснювали за критерієм Уїлкоксона. Для визначення зв'язку між окремими параметрами був використаний непараметричний кореляційний аналіз – рангова кореляція Кендалла.

Основні положення даного розділу дисертації висвітлені в наукових публікаціях автора [5, 6, 7, 9].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, СТАНУ ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО, ДАНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ВАГІТНИХ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ БАЗИСНУ ТЕРАПІЮ

3.1 Клінічна характеристика та акушерський статус обстежених вагітних

Для вивчення особливостей порушень, що спостерігали у вагітних із НАСГ було проведено аналіз провідних клініко-лабораторних синдромів НАСГ в динаміці прогресування вагітності, їх вплив на перебіг гестації, пологів, акушерські та перинатальні наслідки. З метою оцінки клінічного статусу нами була створена анкета клінічного обстеження жінок, у яку вносили дані, отримані на кожному етапі обстеження.

Для встановлення впливу екзогенних факторів на перебіг вагітності та функціональний стан печінки, нами проведено аналіз соціально-соматичного стану жінок усіх клінічних груп. Усі вагітні були жителями Тернопільської області та належали до європеїдної раси. Серед жінок основної групи у місті проживало 63 (64,3 %) пацієнтки, решта 35 (35,7 %) були мешканками сільської місцевості. У групі порівняння в місті проживало 42 (60,9 %) жінки та 27 (39,1 %) були із сільської місцевості. У групі контролю досліджувані відповідно розподілились на 19 (63,3 %) вагітних та 11 (36,7 %) відповідно.

Серед основної групи вагітних умови праці 56 (57,1 %) жінок не вимагали фізичних навантажень, працювали – 12 (12,2 %) пацієток, 18 (18,5 %) – домогосподарки, 12 (12,5 %) – навчались. Серед вагітних групи порівняння 33 (47,9 %) жінки також працювали в умовах без фізичного навантаження, 7 (10,2 %) – фізично працювали, 11 (15,9 %) перебували на навчанні та 18

(26,0 %) жінок не працювали. У контрольній групі 15 (50,0 %) вагітних перебували в умовах без фізичного навантаження, 5 (16,7 %) жінок працювали фізично, 8 (26,7 %) не працювали, а 2 (6,6 %) пацієнок навчались. Шлюб був зареєстрований у 90 (91,8 %) жінок основної групи, 61 (88,4 %) вагітної групи порівняння та у 27 (90,0 %) пацієнок контрольної групи. Отже, соціальний статус, рід занять, вік не різнились в основній та групі порівняння, що свідить про однорідність контингенту порівнюваних груп.

У ході дослідження було виявлено, що у клінічному перебігу НАСГ при вагітності характерними проявами були астено-вегетативний, диспепсичний, больовий синдроми, гепатомегалія, холестази, нейроендокринні порушення, тощо (рис. 3.1).

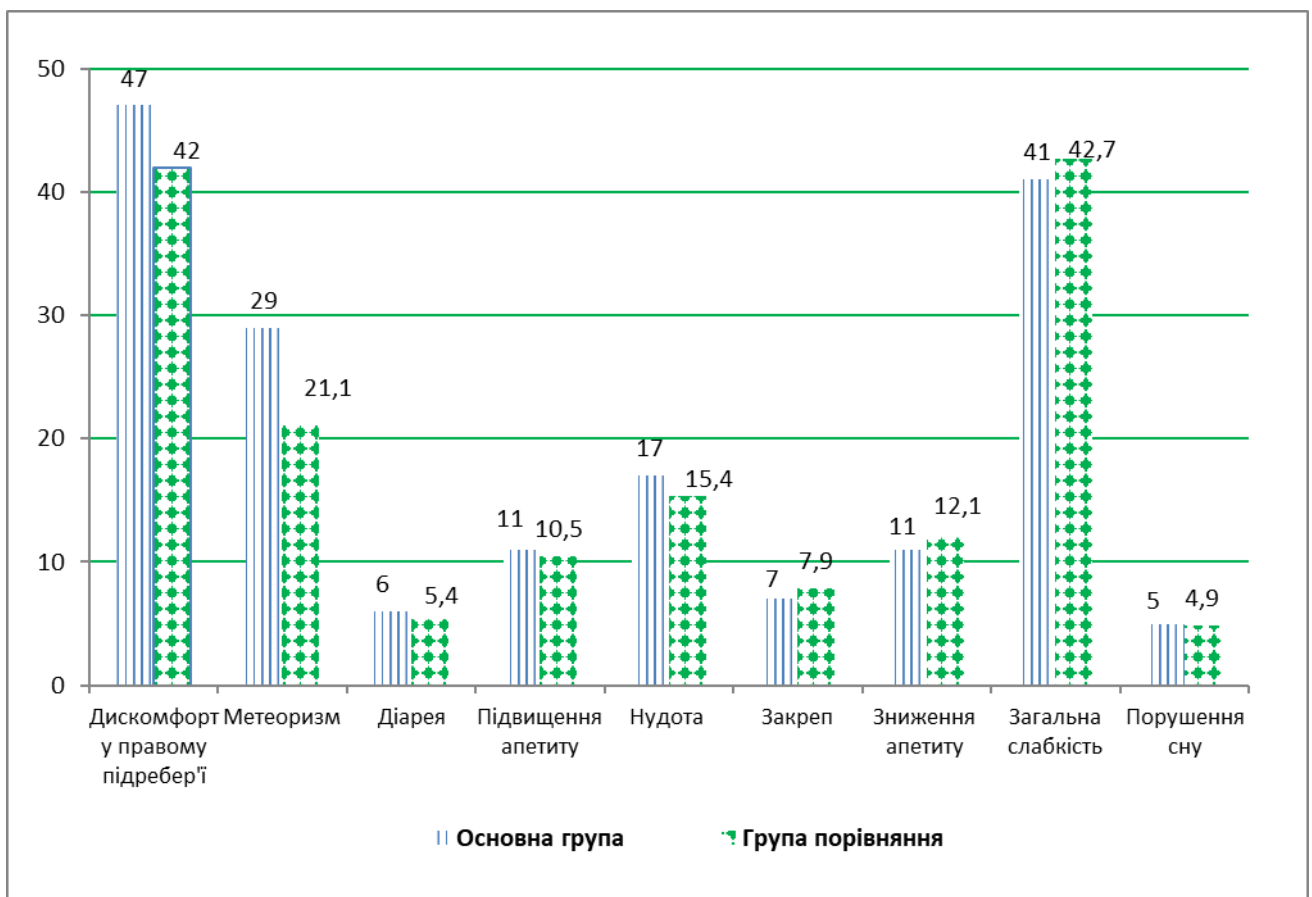


Рисунок 3.1 – Частота основних клінічних проявів стеатогепатиту у вагітних із НАЖХП, (%)

Аналіз частоти розвитку основних клініко-біохімічних синдромів НАСГ залежно від ступеня ожиріння показав, що одним із провідних синдромів серед вагітних обстежених груп був астено-вегетативний, що проявлявся загальною слабкістю, порушенням сну, емоційною лабільністю, швидкою втомлюваністю, був виявлений у 48,9 % жінок з НАСГ та надлишковою масою тіла, 79,1 % пацієток з НАСГ та ожирінням I ступеня та 91,1 % вагітних з НАСГ та ожирінням II ступеня (ВШ=18,17; 95 % ДІ [6,00-55,00], $p < 0,0001$ (табл. 3.1). Диспептичним синдромом (закрепи, нудота, метеоризм, гіркота у роті) страждали відповідно 34,6 %, 54,1 % та 87,5 % вагітних клінічних груп (ВШ=5,68; 95 % ДІ [1,92-16,77], $p = 0,0001$).

Розповсюдженою скаргою серед вагітних з НАСГ був дискомфорт та біль у правому підребер'ї частіше постійного та ниючого характеру, що посилювався після прийому смаженої, жирної чи солодкої їжі. Больовий синдром супроводжувався у 30,7 % вагітних IA та IIA груп, 50,6 % жінок IB та IIB груп та у 62,5 % пацієток IC та IIC груп (ВШ=26,66; 95 % ДІ [3,54-200,31], $p = 0,0014$. У значної частини вагітних із НАСГ виявили синдром гепатомегалії, який був діагностований у 19,2 % IA та IIA груп, у 26,0 % вагітних IB та IIB груп та 66,6 % жінок IC та IIC груп (ВШ=15,43; 95 % ДІ [2,04-116,18], $p = 0,0079$. Збільшення печінки виявлено в основному за рахунок правої частки.

Клінічні явища холестатичного синдрому (свербіж шкіри та потемніння сечі) спостерігались в незначній кількості вагітних – лише у 14,2 % пацієток IA та IIA груп, 16,4 % вагітних IB та IIB груп та 26,6 % жінок IC та IIC груп (ВШ=3,19; 95 % ДІ [0,72-14,11], $p = 0,12$. Синдром нейроендокринних розладів проявлявся наявністю надлишкової маси тіла та ожирінням I-II ступеня у 100 % жінок основної групи та групи порівняння.

Таблиця 3.1 – Частота виникнення основних клініко-біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту у вагітних з надлишковою масою тіла та різним ступенем ожиріння, n (%)

Синдроми	Контрольна група (n=30)	НАСГ+ НадМТ (IA+IIA) (n=49)	НАСГ+ Ожиріння I ступеня (IB+IIB) (n=73)	НАСГ+Ожиріння II ступеня (IC+IIC) (n=45)	ВШ ¹ (95 % ДІ) P	ВШ ² (95 % ДІ) P	ВШ ³ (95 % ДІ) P	ВШ ⁴ (95 % ДІ) P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
Астено-вегетативний	4 (13,3 %)	24 (48,9 %)	58 (79,1 %)	41 (91,1%)	6,24 (1,89-20,56) 0,003	25,13 (7,60-89,11) <0,0001	66,62 (15,31-289,90) <0,0001	18,17 (6,00-55,00) <0,0001
Диспепсія	3 (9,9 %)	17 (34,6 %)	39 (54,1 %)	39 (87,5 %)	4,78 (1,26-18,07) 0,02	10,32 (2,87-37,07) 0,0003	58,50 (13,44-254,48) <0,0001	11,87 (3,46-40,68) 0,0001
Дискомфорт/ біль в правому підребер'ї	1 (3,3 %)	15 (30,7 %)	37 (50,6 %)	28 (62,5 %)	17,79 (1,59-102,82) 0,01	29,80 (3,85-230,51) 0,001	47,76 (5,95 – 383,32) 0,0003	26,66 (3,54-200,31) 0,0014
Гепатомегалія	1 (3,3 %)	9 (19,2 %)	19 (26,0 %)	30 (66,6 %)	6,52 (0,78-54,39) 0,08	18,36 (2,30-146,23) 0,006	58,00 (7,19-467,81) 0,0001	15,43 (2,04-116,18) 0,0079
Цитоліз	1 (3,3 %)	11 (22,4 %)	56 (76,7 %)	39 (86,6 %)	8,39 (1,02-68,78) 0,04	95,52 (12,10-754,08) 0,0001	188,50 (21,50–1652,42) <0,0001	50,39 (6,69-379,21) 0,0001

Продовження таблиці 3.1

Холестаз	2 (6,6 %)	7 (14,2 %)	12 (16,4 %)	12 (26,6 %)	2,33 (0,45-12,06) 0,31	2,75 (0,57-13,13) 0,20	5,09 (1,04-24,70) 0,04	3,19 (0,72-14,11) 0,12
Мезенхімально-запальний	-	15 (30,6 %)	27 (36,9 %)	26 (57,7 %)	27,40 (1,57-477,60) 0,02	36,07 (2,12-613,75) 0,01	82,89 (4,77-1440,32) 0,002	41,99 (2,52-698,49) 0,009
Печінково-клітинна недостатність	-	4 (8,1 %)	18 (24,6 %)	22 (48,8 %)	6,03 (0,31-116,14) 0,23	20,33 (1,18-349,27) 0,03	58,40 (3,36-1013,38) 0,005	21,97 (1,31-367,06) 0,03
Зміна забарвлення шкіри та слизових оболонок	-	2 (4,0 %)	11 (15,0 %)	15 (33,3 %)	3,21 (0,14-69,18) 0,45	11,22 (0,64-196,84) 0,09	31,00 (1,77-541,62) 0,01	12,46 (0,74-209,78) 0,07
Гіпер-, дисліпідемія	2 (6,6 %)	26 (53,0 %)	59 (80,8 %)	45 (100,0 %)	15,82 (3,39-73,85) 0,0004	59,00 (12,54-277,52) 0,0001	1037,40 (48,04-22399,16) <0,0001	49,18 (11,19-216,15) <0,0001

Примітка. 1 – співвідношення між пацієнтками з групи НАСГ та НадМТ та контрольної групи; 2 – співвідношення між пацієнтками з групи НАСГ та ожирінням I ступеня та контрольної групи; 3 – співвідношення між пацієнтками з групи НАСГ ожирінням II ступеня та контрольної групи; 4 – співвідношення між пацієнтками з групи НАСГ та НадМТ або ожирінням та контрольної групи; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні; ВШ- вірогідність шансів.

При вивченні антропометричних даних (табл. 3.2) доведено, що у вагітних усіх груп в I триместрі вагітності маса тіла, статистично достовірно відрізнялись від групи контролю: у IA та IIA групах у 1,22 раза, у IB та IIB групах – у 1,35 раза, а у IC та IIC групах – у 1,46 раза. Відповідно у них ІМТ становив 26 кг/м², 33,75 кг/м² та 37,45 кг/м². Середній обвід талії (ОТ) при постановці на облік в IA та IIA групах становив 103,4 см, у IB та IIB групах – 115,3 см, у IC та IIC групах – 131,5 см, та обвід стегон (ОС) – відповідно 113,7 см, 124,1 см та 126 см. Відношення ОТ/ОС в IA та IIA групах у 1,12 раза, в групах IB та IIB в 1,18 раза, а у групах IC та IIC – у 1,31 раза було вищим в порівнянні з групою контролю. Слід зазначити, що відношення ОТ/ОС у вагітних усіх груп перевищував показник 0,88, що вказує на наявність абдомінального типу ожиріння.

Таблиця 3.2 – Дані антропометричного дослідження вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння різного ступеня (M ± m)

Показник	Контрольна група (n=30)	НАСГ+ НадМТ (IA+IIA) (n=49)	НАСГ+ Ожиріння I ступеня (IB+IIB) (n=73)	НАСГ+Ожиріння II ступеня (IC+IIC) (n=45)
Зріст, см	166	164	167	168
Маса тіла, кг	66,70	85,30	94,50	102,40
ІМТ, кг/м ²	21,5	26	33,75	37,45
ОТ, см	85,20	97,40	115,30	131,50
ОС, см	98,60	109,70	122,10	126
ОТ/ОС	0,79	0,89	0,94	1,04

При аналізі біохімічних показників серед вагітних обстежених клінічних груп нами було діагностовано цитолічний, холестатичний, мезенхімально-запальний синдроми, синдром печінково-клітинної недостатності, гіпер- та дисліпідемії.

Цитолітичний синдром виявлений у переважної більшості усіх клінічних груп обстежених вагітних – 22,4 %, 76,7 %, 86,6 % жінок на відміну від 3,3 % групи контролю (ВШ=50,39; 95 % ДІ [6,69-379,21], $p=0,0001$, що проявлявся підвищенням середніх величин активності АлАТ у сироватці крові на відміну від групи контролю, відповідно у 1,27 раза серед жінок з НАСГ та надлишковою масою тіла ($p=0,0006$), у поєднанні з НАСГ та ожирінням I ступеня – у 2,13 раза ($p<0,0001$), а у вагітних з НАСГ та ожирінням II ступеня – у 3,05 раза ($p<0,0001$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$). Подібна тенденція спостерігалась щодо активності АсАТ: даний показник перевищував серед вагітних IA та IIA груп у 1,07 раза такий у групі контролю ($p=0,44$), у 1,68 раза IB та IIB груп ($p<0,0001$) та у 1,89 раза серед пацієток IC та IIC груп ($p<0,0001$) відповідно із наявною міжгруповою різницею ($p<0,0001$). Зростання рівнів внутрішньоклітинних ферментів, особливо АлАТ, та одночасне підвищення загального білірубіну може вказувати на пошкодження клітин печінки та розвиток стеатозу чи стеатогепатиту, особливо на тлі ожиріння. Характерним було зниження коефіцієнта де Рітиса у 1,18 раза у IA та IIA групах ($p<0,0001$), у 1,25 раза у IB та IIB групах ($p<0,0001$) та у 1,61 раза серед пацієток IC та IIC груп ($p<0,0001$). Зменшення коефіцієнту де Рітиса, що за відсутності позитивних маркерів вірусів гепатиту В та С, підтверджує невірусну природу ураження печінки, та демонструє наше припущення, що у вагітних із ожирінням розвиваються дистрофічні та фіброзні зміни в клітинах при НАЖХП (табл. 3.3).

Підвищення активності ЛФ та ГГТТ свідчило про наявність синдрому холестазу у вагітних з НАСГ. Аналогічні дані отримано стосовно рівня гамма-глутамілтрансфераза, який був вищим у 1,11 раза у жінок з надлишковою масою тіла ($p=0,75$), у 1,18 раза серед вагітних з ожирінням I ступеня ($p=0,001$) та у 1,27 раза у вагітних з ожирінням II ступеня по відношенню до групи контролю ($p<0,0001$).

Таблиця 3.3 – Показники біохімічного дослідження крові вагітних з НАСГ у поєднанні з НадМТ та ожирінням, $M \pm m$

Показники	Кон- троль (n=30)	НАСГ (n=167)						P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
		IA (n=26)	IIA (n=23)	IB (n=48)	IIB (n=25)	IC (n=24)	IIC (n=21)						
ЗБ, ммоль/л	15,51 ± 0,44	18,91 ± 0,41	18,74 ± 0,47	20,11 ± 0,57	19,96 ± 0,68	24,43 ± 0,68	24,17 ± 0,42	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
АЛАТ, од/л	21,72 ± 1,04	27,63 ± 1,25	27,55 ± 1,23	46,41 ± 1,41	46,27 ± 1,36	66,28 ± 1,35	65,31 ± 1,27	0,0006	0,0006	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
АсАТ, од/л	23,65 ± 1,61	25,41 ± 0,96	24,77 ± 0,87	39,95 ± 0,87	39,12 ± 0,55	44,74 ± 0,75	44,63 ± 0,69	0,35	0,54	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Коефіцієнт де Рітіса	1,08 ± 0,02	0,91 ± 0,01	0,89 ± 0,02	0,86 ± 0,01	0,84 ± 0,03	0,67 ± 0,02	0,68 ± 0,01	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
ГГТ, од/л	24,12 ± 1,27	26,89 ± 0,87	26,47 ± 0,39	28,64 ± 0,58	28,61 ± 0,63	30,70 ± 0,58	30,54 ± 0,87	0,07	0,08	0,001	0,001	<0,0001	0,001
ЛФ, од/л	88,60 ± 3,38	115,6 ± 1,24	116,2 ± 1,31	133,55 ± 2,92	133,44 ± 2,86	142,84 ± 1,09	141,08 ± 1,28	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Тимолова проба, у.о	2,57 ± 0,14	3,13 ± 0,12	3,12 ± 0,11	4,25 ± 0,09	4,22 ± 0,07	4,37 ± 0,09	4,35 ± 0,08	0,003	0,003	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Заг. білок, г/л	74,79 ± 1,38	69,8 ± 0,43	69,5 ± 0,38	62,18 ± 0,71*	62,23 ± 0,63	61,01 ± 0,65	60,58 ± 0,54	0,001	0,0005	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Альбуміни, %	62,04 ± 0,76	59,28 ± 0,84	59,75 ± 0,77	51,71 ± 0,59	52,24 ± 0,46	48,82 ± 0,68	48,99 ± 0,73	0,01	0,03	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Глобуліни, %	38,96 ± 0,59	40,39 ± 0,38	39,98 ± 0,66	48,29 ± 0,51	47,54 ± 0,38	52,16 ± 0,41	52,07 ± 0,57	0,04	0,03	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
А/Г коефіцієнт	1,59 ± 0,03	1,46 ± 0,02	1,49 ± 0,03	1,07 ± 0,02	1,09 ± 0,02	0,93 ± 0,01	0,94 ± 0,02	0,0006	0,02	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Примітка. p_{1,2,3,4,5,6-к} – відмінності між жінками IA, IIA, IB, IIB, IC та IIC і контрольною групи; АЛАТ – аланін амінотрансфераза; АсАТ – аспартат амінотрансфераза; ЗБ – загальний білірубін; ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза; ЛФ – лужна фосфатаза; А/Г – альбуміно-глобуліновий коефіцієнт.

Зростання рівня ГГТ можна пояснити наявністю у вагітних коморбідного стану – ожиріння, при цьому спостерігається пряма кореляція збільшення рівня ГГТ та ступеня ожиріння.

Активність лужної фосфатази серед пацієток ІА та ІА груп у 1,30 раза перевищувала таку у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,0001$), у 1,50 раза у групах ІВ та ІВ ($p < 0,0001$) та у 1,61 раза у ІС та ІС групах ($p < 0,0001$). Згідно з наведеними даними вмісту загального білка, альбумінів та глобулінів спостерігається порушення білоксинтезуючої функції печінки, що проявлялась вираженою гіпопротеїнемією серед вагітних з НАСГ та ожирінням. Рівень альбумінів у ІА та ІА обстежених групах був нижчим у 1,04 раза за показник здорових вагітних ($p = 0,02$), у ІВ та ІВ – у 1,19 раза ($p < 0,0001$), у ІС та ІС – у 1,27 раза відповідно ($p < 0,0001$).

Найбільший вміст глобулінів виявлено у групі пацієток з вираженим ожирінням ($52,16 \pm 0,41$ та $52,07 \pm 0,57$) проти контрольної групи – $38,96 \pm 0,59$ ($p < 0,0001$). Відповідно А/Г коефіцієнт був найнижчим у ІС та ІС групах вагітних з ожирінням ІІ ступеня ($0,93 \pm 0,01$ та $0,94 \pm 0,01$) по відношенню до ІВ та ІВ групи обстежених пацієток з ожирінням І ступеня ($1,07 \pm 0,01$ та $1,09 \pm 0,01$), ІА та ІА групи жінок з надлишковою масою тіла ($1,46 \pm 0,02$ та $1,49 \pm 0,03$) та групи контролю – $1,59 \pm 0,03$ ($p < 0,0001$). Дані зміни серед вагітних вказують на порушення білокпродукуючої функції печінки, що прогресують відповідно до зростання ІМТ.

Про наявність мезенхімально-запального синдрому у вагітних з НАСГ та ожирінням свідчить підвищення рівня тимолової проби: у 1,21 раза у ІА та ІА групах ($p = 0,003$), у 1,65 раза серед вагітних ІВ та ІВ групи ($p < 0,0001$) та у 1,70 раза у ІС та ІС групах проти групи контролю ($p < 0,0001$).

У всіх клінічних групах обстежених вагітних з НАСГ та ожирінням проводили вивчення показників ліпідного профілю, а саме виявлення дисліпідемії, що займає провідну роль в розвитку стеатозу печінки та є однією з ключових патогенетичних моментів формувань акушерських і перинатальних

ускладнень. Детальні зміни ліпідного обміну у вагітних будуть розглянуті у відповідному розділі дисертації.

Особливу увагу звертали на акушерсько-гінекологічний анамнез: вік появи менархе та характер менструальної функції, перенесені захворювання статевих органів, репродуктивну функцію, наявність штучних абортів, безпліддя.

При аналізі менструальної функції встановлено, що вік менархе серед пацієток обстежених клінічних груп коливався від 11 до 15 років, і в середньому склав ($13,2 \pm 1,3$) роки (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Розподіл пацієток за віком менархе (n, %)

Вік менархе (роки)	Контрольна група (n = 30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n=98)	P ₁	P ₂
11-13	19 (63,4 %)	17 (24,5 %)	30 (30,7 %)	0,0004	0,001
13-15	10 (33,3 %)	31 (55,1 %)	35 (35,5 %)	0,22	0,81
>15	1 (3,3 %)	21 (30,4 %)	33 (33,8 %)	0,01	0,009

Примітка. p₁ – відмінності між пацієтками групи порівняння та контрольною групою; p₂ – відмінності між пацієтками основної групи та контрольною групою.

Становлення і характер менструальної функції у вагітних обстежених груп представлені у табл. 3.5. Нерегулярний менструальний цикл мали 33 (33,7 %) пацієтки основної групи та 27 (39,2 %) жінок групи порівняння проти 1 жінки групи контролю (ВШ 6629,4, 95 % ДІ [750,54-58556,29], $p < 0,0001$). Альгодисменорея супроводжувалась у 18 (26 %) пацієток та 29 (29,5 %) жінок основної групи, у групі контролю таких налічувалось лише 2 (6,6 %) (ВШ 5,48, 95 % ДІ [1,25-23,93], $p = 0,02$). Порушення менструальної функції у вигляді гіперполіменореї мали місце у пацієток всіх клінічних груп та достовірно не відрізнялись. В основному у жінок з НАСГ на тлі різного ступеня ожиріння достовірно частіше відмічено порушення менструальної функції порівняно з групою контролю.

Таблиця 3.5 – Становлення і характер менструальної функції у пацієток з НАСГ на тлі НадМТ та різного ступеня ожиріння, n (%)

Показник	Контрольна група (n = 30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n=98)	ВШ ¹ (95 % ДІ) P	ВШ ² (95 % ДІ) P	ВШ ³ (95 % ДІ) P
	n (%)	n (%)	n (%)			
Своєчасне становлення менструальної функції	29 (96,6 %)	48 (69,6 %)	65 (66,3 %)	0,07 (0,01-0,61) 0,01	0,06 (0,008-0,52) =0,00933	6629,4 (750,5-58556,2) <0,0001
Пізнє становлення менструальної функції	1 (3,3 %)	21 (30,4 %)	33 (33,7 %)	12,68 (1,61-99,38) 0,01	14,72 (1,92-112,89) 0,009	13,85 (1,83-104,43) 0,001
Менструальний цикл в межах 21-35 днів	29 (96,6 %)	42 (60,8 %)	65 (66,3 %)	0,05 (0,07-0,41) 0,005	0,06 (0,08-0,52) 0,009	0,06 (0,008-0,46) 0,007
Середній вік менархе, M ± m	13,3 ± 1,1	15,6 ± 0,8	15,9 ± 0,6	0,09	0,04	
Альгодисменорея	2 (6,6 %)	18 (26 %)	29 (29,5 %)	4,94 (1,06-22,86) 0,04	5,88 (1,31-26,33) 0,02	5,48 (1,25-23,93) 0,009
Гіперполіменорея	3 (9,9 %)	9 (13,0 %)	13 (13,2 %)	1,35 (0,33-5,38) 0,67	1,97 (0,36-5,19) 0,63	1,36 (0,38-4,88) 0,63

Примітка. 1 – співвідношення між пацієтками групи порівняння та контрольної групи; 2 – співвідношення між пацієтками основної групи та контрольної групи; 3 – співвідношення між пацієтками з групи НАСГ та НадМТ або ожирінням та контрольної групи; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні; ВШ – відношення шансів.

Серед патології репродуктивної системи у жінок з НАСГ та НадМТ і ожирінням переважали незапальні захворювання жіночих статевих органів (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Частота виникнення гінекологічної патології у жінок з НАСГ та НадМт і ожирінням, n (%)

Показник	Контроль на група (n = 30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n=98)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р
Доброякісні кісти яєчників	1 (3,3 %)	5 (7,2 %)	7 (7,1 %)	2,26 (0,25-20,27) 0,4	2,20 (0,26-18,68) 0,4
Лейоміома матки	2 (6,6 %)	11 (15,9 %)	18 (18,3 %)	2,65 (0,55-12,9) 0,2	3,15 (0,68-14,44) 0,1
АМК	1 (3,3 %)	7 (10,1 %)	14 (14,2 %)	3,27 (0,38-27,86) 0,2	4,83 (0,60-38,38) 0,1
Синдром полікістозних яєчників	-	8 (11,5 %)	16 (16,3 %)	8,4 (0,47-150,95) 0,1	12,2 (0,70-209,65) 0,08
Непліддя	-	15 (21,7 %)	24 (24,4 %)	17,3 (1,00-300,18) 0,04	20,06 (1,18-340,45) 0,03
Примітка. 1 – співвідношення між пацієнтками групи порівняння та контрольної групи; 2 – співвідношення між пацієнтками основної групи та контрольної групи; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні, АМК – аномальна маткова кровотеча; ВШ – відношення шансів.					

З гінекологічних захворювань у жінок виділених клінічних груп переважали доброякісні утворення яєчників, аденоміоз матки, АМК, полікістоз яєчників та непліддя (див. табл. 3.6). Зокрема, доброякісні кісти яєчників виявлені у 7,2 % та 7,1 % жінок з НАСГ та ожирінням проти 3,3 % здорових вагітних (ВШ=2,24; ДІ 95 % [0,28-17,93], p=0,44, лейоміома матки діагностована у 15,9 % та 18,3 % пацієток групи порівняння та основної групи проти 6,6 % пацієток групи контролю (ВШ=2,94; ДІ 95 % [0,66-13,04], p=0,15. Аномальні маткові кровотечі спостерігали у 10,1 % та 14,2 % жінок з НАСГ та ожирінням проти 3,3 % здорових жінок (ВШ=4,17; ДІ 95 % [0,54-32,25], p=0,17. Синдром полікістозних яєчників виявили у 24 жінок основної групи та порівняння (11,5 % та 16,3 %), коли у контрольній групі не виявили жодної з

даною патологією (ВШ=10,41; ДІ 95 % [0,61-175,97], $p=0,10$. Непліддям страждали 21,7 % жінок групи порівняння та 24,4 % пацієнтки основної групи з НАСГ та НадМТ і ожирінням. Серед пацієток групи контролю даної проблеми не було діагностовано (ВШ=18,75; ДІ 95 % [1,12-313,68], $p=0,04$).

Аналіз паритету серед вагітних клінічних груп показав, що 38,8 % пацієток основної групи та 36,2 % жінок групи порівняння були першовагітними, а у решти жінок – відповідно у 61,2 % та 63,8 % вагітність була повторною (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Характеристика репродуктивної функції жінок обстежуваних груп, n (%)

Категорії вагітних	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n=98)	P ₁	P ₂
	n (%)	n (%)	n (%)		
Першовагітні	10 (33,4 %)	25 (36,2 %)	38 (38,8 %)	0,78	0,59
Повторновагітні	20 (66,6 %)	44 (63,8 %)	60 (61,2 %)	0,78	0,59
Першонароджуючі	13 (43,3 %)	47 (68,1 %)	75 (75,5 %)	0,02	0,001
Повторнонароджуючі	17 (56,7 %)	22 (31,9 %)	24 (24,5 %)	0,02	0,001

Примітка. 1 – співвідношення між пацієнтками групи порівняння та контрольної групи; 2 – співвідношення між пацієнтками основної групи та контрольної групи; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.

З проаналізованого акушерського анамнезу перебігу попередніх вагітностей у жінок досліджуваних груп проблема невиношування у пацієток з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння зустрічалась досить часто (табл. 3.8). Зокрема, самовільний викидень спостерігали у 17,3 % та 18,8 % жінок основної та групи порівняння, загроза пізнього викидня – відповідно у 16,3 % та 15,9 % жінок, загроза передчасних пологів виявлена у 18,3 % та 13 % пацієток з НАСГ та НадМТ і ожирінням. Передчасні пологи відбулись у 20,4 % та 22,4 % жінок, при цьому відповідно у 17,3 % та 15,9 % вагітних попередні пологи протікали як швидкі, у 11,2 % та 8,6 % жінок – як обструктивні, а у 26,5 % та 18,8 %

роділь пологи завершилися операцією кесарського розтину. У пацієнок контрольної групи діагностований 1 випадок самовільного викидня (3,3 %). Плацентарну дисфункцію діагностували у 27,5 % та 21,7 % жінок основної групи та групи порівняння, синдром затримки росту плода – у 13,2 % та 8,6 % випадків, а дистрес плода – відповідно у 15,3 % та 11,5 %.

Таблиця 3.8 – Ускладнення попередніх вагітностей у пацієнок обстежуваних груп, n (%)

Ускладнення вагітності	Контроль-на група (n = 30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n=98)	ВШ ¹ (95 % ДІ) P	ВШ ² (95 % ДІ) P
	n (%)	n (%)	n (%)		
Загроза раннього самовільного викидня	1 (3,3 %)	10 (14,4 %)	18 (18,3 %)	4,91 (0,60-40,26) 0,13	6,44 (0,82-50,45) 0,07
Самовільний викидень	1 (3,3 %)	13 (18,8 %)	17 (17,3 %)	6,7 (0,83-54,03) 0,07	6,01 (0,76-47,20) 0,08
Загроза пізнього викидня	2 (6,6 %)	11 (15,9%)	16 (16,3 %)	5,5 (0,67-44,69) 0,11	2,69 (0,58-12,47) 0,2
Дисфункція плаценти	2 (6,6 %)	15 (21,7 %)	27 (27,5%)	3,88 (0,83-18,22) 0,08	5,32 (1,18-23,89) 0,02
Затримка росту плода	-	6 (8,6 %)	13 (13,2 %)	6,24 (0,34-114,47) 0,21	9,63 (0,55-166,98) 0,11
Дистрес плода	1 (3,3 %)	8 (11,5 %)	15 (15,3 %)	3,8 (0,45-31,85) 0,21	5,24 (0,66-41,44) 0,11
Істміко-цервікальна недостатність	-	7 (10,1 %)	11 (11,2 %)	7,32 (0,40-132,41) 0,17	8,01 (0,45-140,17) 0,15

Продовження таблиці 3.8

Загроза передчасних пологів	1 (3,3 %)	9 (13 %)	18 (18,3 %)	4,35 (0,52-35,98) 0,17	6,52 (0,83-51,09) 0,07
Передчасні пологи	-	12 (17,3 %)	22 (22,4 %)	13,26 (0,75-231,7) 0,07	17,94 (1,05-305,16) 0,04
Швидкі пологи	3 (9,9 %)	11 (15,9 %)	17 (17,3 %)	1,7 (0,43-6,62) 0,4	1,88 (0,51-6,94) 0,33
Обструктивні пологи	1 (3,3 %)	6 (8,6%)	11 (11,2 %)	2,76 (0,31-24,00) 0,35	3,66 (0,45-29,64) 0,22
Кесарів розтин	4 (13,3 %)	13 (18,8 %)	26 (26,5 %)	1,5 (0,44-5,07) 0,5	2,34 (0,74-7,37) 0,14
Післяпологова кровотеча	-	5 (7,2 %)	10 (10,2 %)	5,2 (1,27-97,11) 0,26	7,23 (0,41-127,23) 0,17
Примітка. 1 – співвідношення між пацієнтками групи порівняння та контрольної групи; 2 – співвідношення між пацієнтками основної групи та контрольної групи; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні; ВШ – вірогідність шансів.					

3.2 Особливості ураження печінки у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння, виявлених шляхом неінвазивної діагностики та інструментальних методів дослідження

Для встановлення НАСГ у вагітних на тлі НадМТ і ожиріння був застосований неінвазивний метод діагностики ураження печінки – Nash-FibroTest. За результатами обстеження крові вагітних із НАЖХП та ожирінням шляхом інтегрального Fibro-, Steato-, Ash- та NASH-тестів у пацієнток усіх груп встановлено істотний ступінь стеатозу (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Показники NASH-FibroTest у вагітних з НАСГ залежно від НадМТ та ступеня ожиріння ($M \pm m$)

Показник, од.вимір.	Контрольна група (n=30)	НАСГ+ НадМТ	НАСГ+ ожиріння I ступеня	НАСГ+ ожиріння II ступеня	P	P	P
		ПА (n=23)	ПВ (n=25)	ПС (n=21)			
Fibro-Test, у.о.	0,14 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,52 ± 0,01	p _{1-к} <0,0001	p _{2-к} , p ₁₋₂ <0,0001	p _{3-к} , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
Steato-test, у.о.	0,17 ± 0,01	0,50 ± 0,01	0,63 ± 0,01	0,71 ± 0,01	p _{1-к} <0,0001	p _{2-к} , p ₁₋₂ <0,0001	p _{3-к} , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
NASH-test, у.о.	0,17 ± 0,01	0,48 ± 0,02	0,68 ± 0,01	0,78 ± 0,01	p _{1-к} <0,0001	p _{2-к} , p ₁₋₂ <0,0001	p _{3-к} , p ₁₋₂ , p ₂₋₃ <0,0001

Примітка. p_{1,2,3-к} – відмінності між жінками ПА, ПВ, ПС і контрольної групи; p₁₋₂ – відмінності між пацієнтками з ПА та ПВ підгруп; p₁₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПА та ПС підгруп; p₂₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПВ та ПС підгруп.

За результатами Ash-test можна зробити висновок, що стеатоз у вагітних виявлений виключно неалкогольної етіології. За результатами Steato-тесту найвищий показник спостерігався у жінок ІС та ПС груп, що у 4,23, 1,38 та 1,2 раза перевищував результати обстежених вагітних контрольної групи, ІА та ПА груп, ІВ та ПВ груп ($p < 0,0001$). Аналогічні результати отримано під час проведення NASH-test: показник у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння II ступеня перевищив у 4,52 раза отримані дані серед здорових жінок, у 1,54 раза серед жінок ІА та ПА груп та у 1,11 раза серед пацієток ІВ та ПВ груп ($p < 0,0001$). При цьому виявлено дуже сильний прямопропорційний кореляційний зв'язок між зростанням ступеню НАСГ та збільшенням показника ІМТ ($r_s = 0,98$ при $p < 0,001$).

Під час проведення Steato-test серед обстежених жінок ІВ, ПВ, ІС та ПС груп S0 стадія стеатозу не виявлена. S1 ступінь стеатозу зафіксований у 3,6 раза та 5,5 раза частіше серед вагітних ІА та ПА групи у порівнянні з показниками ІВ та ПВ, ІС та ПС груп вагітних. Частота S2 у вагітних з НАСГ на фоні

ожиріння I ступеня спостерігалась вищою у 6 разів, ніж у групі пацієнок з НАСГ та надлишковою масою тіла та у 2,75 раза відповідно до групи вагітних з НАСГ та ожирінням II ступеня. S3 ступінь стеатозу виявлений у 70,8 % жінок ІС групи та у 66,6 % ІС групи, що достовірно перевищував показник вагітних ІВ та ІІВ групи відповідно у 2,0 та 1,66 раза. Отже, у вагітних з НАСГ ступінь стеатозу зростає в залежності від підвищення ступеню ожиріння, що створює в майбутньому несприятливі умови перебігу вагітності та пологів (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Ступінь вираженості стеатозу печінки у вагітних з НАСГ в залежності від НадМТ та ступеня ожиріння (за показником Steato-тесту), n (%)

Ступінь стеатозу	НАСГ+ надлишкова маса тіла	НАСГ+ ожиріння I ступеня	НАСГ+ ожиріння II ступеня
	ПА(n=23)	ІВ(n=25)	ІС(n=21)
S0	6 (26 %)	0	0
S1	16 (69,6 %)	4 (16 %)	2(9,6 %)
S2	1 (4,4 %)	11 (44 %)	5(23,8 %)
S3	0	10 (40 %)	14(66,6 %)

Розподіл обстежених вагітних за ступенем неалкогольного стеатогепатиту відповідно до NASH-тесту, відповідно до отриманих результатів наведений у табл. 3.11. Нами встановлено, що у жінок з НАСГ та ожирінням I-II ступенів обох груп порівняння не було діагностано N0 стадії неалкогольного стеатогепатиту. N1 була зафіксована у 60,8 % у пацієнок з надлишковою масою тіла проти 32 % жінок у групі з поєднаним ожирінням I ступеня та 19 % вагітних з ожирінням II ступеня.

Частота N2 стадії склала 26,0 % ПА групи проти 48 % вагітних ІВ та 33,4 % пацієнок ІС групи. Стадія N3 виявлена у 47,6 % вагітних з НАСГ та ожирінням II ступеня, що перевищувала показник групи пацієнок з НАСГ та ожирінням I ступеня (20 %) у 2,3 раза. Серед вагітних з НАСГ та надлишковою

масою тіла даної стадії не було виявлено. Таким чином, коморбідність з ожирінням сприяла зростанню частоти N2 та N3 у вагітних з НАСГ.

Таблиця 3.11 – Ступінь вираженості неалкогольного стеатогепатиту у вагітних з НАСГ та НадМТ і ожирінням (за показником NASH-тесту), n (%)

Ступінь НАСГ	НАСГ+ надлишкова маса тіла	НАСГ+ ожиріння I ступеня	НАСГ+ ожиріння II ступеня
	ПА(n=23)	ПВ(n=25)	ПС(n=21)
NO	4 (17,2 %)	0	0
N1	14 (60,8 %)	8 (32,0 %)	4 (19,0%)
N2	6 (26,0 %)	12 (48,0 %)	7 (33,4%)
N3	0	5 (20,0 %)	10 (47,6%)

З метою верифікації НАСГ усім вагітним обстежених груп вагітних проводили УЗД та еластографію печінки. При проведенні УЗД печінки у пацієнок з НАСГ виявлено достовірний ступінь гепатомегалії, середньозернисту трансформацію та неоднорідне ущільнення паренхіми печінки (гіперехогенність, “строкатість”) як результат її жирової інфільтрації (дорзальне згасання ехосигналу), розширення портальної вени (табл. 3.12).

При порівнянні розмірів печінки за даними УЗД печінки у жінок з НАСГ та ожирінням виявлено достовірне збільшення розмірів печінки в порівнянні з пацієнтками контрольної групи ($p < 0,05$). Так, вертикальний розмір правої долі та лівої долі печінки у жінок ПА групи перевищував такий у 1,15 раза серед здорових пацієнок ($p < 0,0001$). У вагітних ПВ групи вертикальний розмір правої долі печінки був у 1,24 раза вищим від групи контролю, лівої долі – у 1,30 раза відповідно ($p < 0,0001$). У пацієнок ПС вертикальний розмір правої долі печінки був у 1,32 раза вищим від групи контролю, лівої долі – у 1,51 раза відповідно ($p < 0,0001$) з наявною статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,05$) (див. табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Ультрасонографічні показники розмірів печінки у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння різного ступеня (М ± m)

Показники	Групи обстежених вагітних			
	Контрольна група (n=30)	НАСГ+ НадМТ ПА (n=23)	НАСГ+ Ожиріння I ступеня ПВ (n=25)	НАСГ+ Ожиріння II ступеня ПС (n=21)
Вертикальний розмір правої долі печінки, мм	135,63 ± 3,65	156,31 ± 3,56 p _{1-к} <0,0001	168,35 ± 3,87 p _{2-к} <0,0001 p ₁₋₂ =0,03	179,67 ± 3,91 p _{3-к} <0,0001 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,04
Вертикальний розмір лівої долі печінки, мм	59,48 ± 2,89	68,77 ± 2,93 p _{1-к} =0,02	77,43 ± 3,08 p _{2-к} <0,0001 p ₁₋₂ =0,04	90,39 ± 3,37 p _{3-к} <0,0001 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,006
Примітка. p _{1,2,3-к} – відмінності між жінками ПА, ПВ, ПС і контрольної групи; p ₁₋₂ – відмінності між пацієнтками з ПА та ПВ підгруп; p ₁₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПА та ПС підгруп; p ₂₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПВ та ПС підгруп.				

Аналіз якісних характеристик ультрасонографічної картини печінки показав, що у вагітних з НАСГ спостерігається висока частота підвищення ехогенності (ВШ=221,12; ДІ 95 % [26,39-1852,16], p<0,0001, неоднорідності структури паренхіми печінки (ВШ=157,97; ДІ 95 % [9,20-2711,77], p=0,0005, дорсального згасання ехосигналу (ВШ=221,12; ДІ 95 % [26,39-1852,16], p<0,0001, та рівного контуру печінки (ВШ=0,003; ДІ 95 % [0,0002-0,005], p=0,0001 (табл. 3.13). За рахунок згладження судинного малюнку та збіднення архітектоніки паренхіми печінки у вагітних спостерігали зниження візуалізації печінкових вен (у ПА групі у 11 (47,8 %) пацієнток, у ПВ групі – у 13 (52,0 %) вагітних, у ПС – у 16 (76,1 %) жінок) (ВШ=83,74; ДІ 95 % [4,92-1425,47], p=0,002, та заокругленість нижнього краю печінки (у ПА групі у 15 (65,2 %) пацієнток, у ПВ групі – у 18 (72,0 %) вагітних, у ПС – у 17 (80,9 %) жінок) (ВШ=76,31; ДІ 95 % [9,70-600,15], p<0,0001.

Таблиця 3.13 – Особливості УЗ картини печінки у вагітних групи порівняння з НАСГ та НадМТ і ожирінням різного ступеня, n (%)

Показники	Контрольна група (n=30)	НАСГ+ НадМТ ПА (n=23)	НАСГ+ ожиріння I ступеня ПВ (n=25)	НАСГ+ ожиріння II ступеня ПС (n=21)	ВШ ¹ (95 % ДІ) P	ВШ ² (95 % ДІ) P	ВШ ³ (95 % ДІ) P	ВШ ⁴ (95 % ДІ) P
Підвищення ехогенності паренхіми печінки	1 (3,3 %)	18 (78,3 %)	23 (92,0 %)	20 (95,2 %)	104,4 (11,26-967,18) <0,0001	333,5 (28,43-3911,72) <0,0001	580,0 (34,23-9826,36) <0,0001	221,12 (26,39-1852,16) <0,0001
Неоднорідність структури печінки	-	13 (56,5 %)	19 (76,0 %)	18 (85,7 %)	78,42 (4,27-1437,59) 0,003	183,0 (9,75-3434,34) 0,005	322,42 (15,75-6600,42) 0,0002	157,97 (9,20-2711,77) 0,0005
Дорзальне зниження ехосигналу	1 (3,3 %)	19 (82,6 %)	22 (88,0 %)	20 (95,2 %)	137,75 (14,28-1328,57) <0,0001	212,66 (20,69-2185,92) <0,0001	580,0 (34,23-9826,36) <0,0001	221,12 (26,39-1852,16) <0,0001
Зниження візуалізації печінкових вен	-	11 (47,8 %)	13 (52,0 %)	16 (76,1 %)	56,12 (3,06-1027,07) 0,006	65,88 (3,63-1195,46) 0,004	183,0 (9,51-3518,92) 0,0006	83,74 (4,92-1425,47) 0,002

Продовження таблиці 3.13

Заокругленість нижнього краю печінки	1 (3,3 %)	15 (65,2 %)	18 (72,0 %)	17 (80,9 %)	54,37 (6,20- 476,39) 0,0003	74,57 (8,46- 657,24) 0,0001	123,25 (12,71- 1194,96) <0,0001	76,31 (9,70- 600,15) <0,0001
Контур печінки рівний	30 (3,3 %)	5 (21,7 %)	4 (16,0 %)	2 (9,5 %)	0,003 (0,0002- 0,07) 0,0002	0,004 (0,0002- 0,07) 0,0003	0,002 (0,0001- 0,04) 0,0001	0,003 (0,0002- 0,005) 0,0001
Нерівність контуру печінки	-	18 (78,3 %)	21 (84,0 %)	19 (90,5 %)	205,18 (10,71- 3928,69) 0,0004	291,44 (14,90- 5700,55) 0,0002	475,80 (21,66- 10447,72) 0,0001	310,30 (17,68- 5446,16) 0,0001
Примітка. 1 – співвідношення між пацієнтками з групи НАСГ та НадМТ та контрольної групи; 2 – співвідношення між пацієнтками з групи НАСГ та ожирінням I ступеня та контрольної групи; 3 – співвідношення між пацієнтками з групи НАСГ ожирінням II ступеня та контрольної групи; 4 – співвідношення між пацієнтками з групи НАСГ та НадМТ або ожирінням та контрольної групи; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.								

Під час проведення еластографії печінки з стеатометрією серед обстежених жінок ПВ та ПС груп S0 стадія стеатозу не виявлена (табл. 3.14). S1 ступінь стеатозу зафіксований у 2,48 раза та 3,64 раза частіше серед вагітних ПА групи порівняно з показниками ПВ та ПС груп вагітних. Частота S2 у вагітних з НАСГ на фоні ожиріння I ступеня спостерігалась вищою у 6,43 раза ніж у групі пацієнок з НАСГ та надлишковою масою тіла та у 1,68 раза відповідно до групи вагітних з НАСГ на фоні ожиріння II ступеня. S3 ступінь стеатозу виявлений у 47,6 % жінок ПС групи, що достовірно перевищував показник вагітних ПВ групи у 2,97 раза. Отже, у вагітних з НАСГ ступінь стеатозу зростає в залежності від підвищення ступеню ожиріння, що створює в майбутньому несприятливі умови перебігу вагітності та пологів.

Таблиця 3.14 – Ступінь вираженості стеатозу печінки у вагітних з НАСГ в залежності від НадМТ та ступеня ожиріння, n (%)

Ступінь стеатозу	НАСГ+ надлишкова маса тіла ПА (n=23)	НАСГ+ ожиріння I ступеня ПВ (n=25)	НАСГ+ ожиріння II ступеня ПС (n=21)
	n (%)	n (%)	n (%)
S0	5 (21,7 %)	0	0
S1	16 (69,6 %)	7 (28,0 %)	4 (19,1 %)
S2	2 (8,7 %)	14 (56,0 %)	7 (33,3 %)
S3	0	4 (16,0 %)	10 (47,6 %)

Для визначення діагностичної значущості Steato-тесту нами використано ROC-аналіз, згідно з яким зростання даного показника є ефективним маркером стеатозу при неалкогольному стеатогепатиті, при якому ROC для Steato-тесту становив 0,95 (95 % ДІ 0,90 – 1,0; $p < 0,001$). Порогове значення для Steato-тесту, при підвищенні якого був діагностований НАСГ, розраховано на рівні $>0,65$, а чутливість, специфічність, PPV та NPV відповідно становили 94,7 %; 100 %; 100 % та 93,4 % (рис. 3.2).

SteatoTest ROC для поширення стеатозу

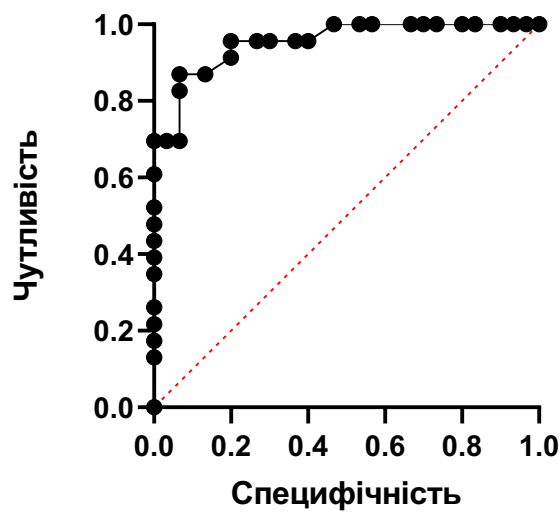


Рисунок 3.2 – Діагностична значущість Steato-тесту для визначення прогресування стеатозу печінки у вагітних з НАСГ

Жорсткість паренхіми печінки за даними зсувної хвилі при виконанні еластографії у 9 вагітних ПА групи (39,1 %), 3 жінок ПВ (12,0 %) групи та 1 пацієнтки ПС групи (4,7 %) відповідала стадії фіброзу F0; у 13 пацієнток ПА групи (56,6 %), у 16 жінок ПВ групи (64,0 %), у 12 (57,3 %) спостерігали стадію F1; у 1 жінки ПА групи (4,4 %), 6 пацієнток ПВ групи (24,0 %) та 8 вагітних ПС групи (38,0 %) діагностовано стадію F2. Стадій F3 та F4 серед пацієнток обстежуваних груп не було виявлено (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Стадії фіброзу печінки у вагітних на НАСГ в залежності від НадМТ та ступеня ожиріння за шкалою METAVIR, n (%)

Ступінь фіброзу	НАСГ+ надлишкова маса тіла ПА (n=23)	НАСГ+ ожиріння I ступеня ПВ (n=25)	НАСГ+ ожиріння II ступеня ПС (n=21)
	n (%)	n (%)	n (%)
F0	9 (39,1 %)	3 (12,0 %)	1 (4,7 %)
F1	13 (56,5 %)	16 (64,0 %)	12 (57,3 %)
F2	1 (4,4 %)	6 (24,0 %)	8 (38,0 %)
F3	0	0	0
F4	0	0	0

3.3 Особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та різного ступеня ожиріння, які отримували протокольну терапію

Встановлено, що клінічний перебіг вагітності у обстежених жінок з НАСГ на тлі НадМТ та різного ступеня ожиріння протікав з певними ускладненнями, що представлено у табл. 3.16. У вагітних контрольної групи їх спостерігали в поодиноких випадках.

Таблиця 3.16 – Ускладнення перебігу I та II триместрів вагітності у жінок, хворих на НАСГ

Ускладнення вагітності	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	ВШ (95 % ДІ) P
	n (%)	n (%)	
Загроза раннього самовільного викидня	1 (3,3 %)	18 (26,1 %)	10,23 (1,29-80,68) 0,02
Ранній токсикоз	3 (10 %)	27 (39,1 %)	5,78 (1,59-20,95) 0,007
Загроза пізнього викидня	1 (3,3 %)	16 (23,1 %)	8,75 (1,10-69,40) 0,04
Істміко-цервікальна недостатність	-	15 (21,7 %)	17,34 (1,00-300,18) 0,04
Гестаційні набряки	3 (10,0 %)	23 (33,3 %)	4,50 (1,23-16,40) 0,02
Гестаційна гіпертензія	-	19 (27,6 %)	23,55 (1,37-404,33) 0,02
Гестаційний пієлонефрит	1 (3,3 %)	8 (11,5 %)	3,80 (0,45-31,85) 0,21
Примітка. 1 – співвідношення між пацієнтками групи порівняння та контрольної групи; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.			

Перебіг I триместру вагітності мав певні особливості серед вагітних групи порівняння. Так, загроза раннього викидня спостерігалась у 26,1 % жінок з НАСГ та ожирінням проти 3,3 % здорових вагітних (ВШ=10,23; ДІ 95 % [1,29-80,68], $p=0,02$). Клінічна симптоматика загрози переривання вагітності проявлялась болями внизу живота та у ділянці попереку ниючого характеру. Серед вагітних з НАСГ та НадМТ і ожирінням однією з важливих причин невиношування спостерігалась істміко-цервікальна недостатність, що склала 21,7 % жінок, та слугувала передумовою для розвитку загрози пізнього викидня та загрози передчасних пологів. Всім вагітним було накладено циркулярний шов на шийку матки у терміні 14-18 тижнів або розвантажувальний акушерський песарій. Серед пацієток групи контролю ІЦН не було виявлено (ВШ=17,34; ДІ 95 % [1,00-300,18], $p=0,04$). Загроза пізнього викидня спостерігалась в групі порівняння у 7,0 разів частіше, ніж у групі контролю (ВШ=8,75; ДІ 95 % [1,10-69,40], $p=0,04$). У вагітних з НАСГ та НадМТ і ожирінням різного ступеня середній термін появи ознак загрозового викидня спостерігали у $(7,5 \pm 0,4)$ тижні. Частота виникнення раннього токсикозу склала 39,1 % у групі порівняння, що проявлялась з 5 тижня гестації нудотою, блювотою вагітних до 7-10 разів на добу, втратою апетиту та загальною слабкістю. Дані пацієтки були госпіталізовані до стаціонару. Серед жінок групи контролю частота виникнення даного ускладнення склала 10,0 % (ВШ=5,78; ДІ 95 % [1,59-20,95], $p=0,007$).

Частота виникнення ускладнень вагітності у II триместрі також була достовірно вищою серед вагітних з ожирінням. Зокрема, найчастіше діагностували загрозу передчасних пологів, яка в групі вагітних з НАСГ на тлі НадМТ і різного ступеня ожиріння виникла у 10,5 разів частіше, ніж у осіб контрольної групи (ВШ=15,46; ДІ 95 % [1,98-120,64], $p=0,009$).

Гестаційні набряки виникали частіше у жінок з поєднаним НАСГ та ожирінням відповідно у 3,3 разів частіше, ніж у вагітних контрольної групи (ВШ=4,50; ДІ 95 % [1,23-16,40], $p=0,02$). Ознаки гестаційної гіпертензії проявлялись достовірно частіше у жінок з НАСГ на фоні НадМТ та ожиріння,

ніж у пацієнок групи контролю. Так, у групі порівняння виявлено у кожної 4 жінки ознаки гестаційної гіпертензії. У групі здорових вагітних не було зафіксовано жодного випадку даного ускладнення перебігу вагітності (ВШ=23,55; ДІ 95 % [1,37-404,33], $p=0,02$).

Дисфункцію плаценти виявляли частіше серед жінок групи порівняння у 6,3 раза більше, ніж групи контролю (ВШ=10,15; ДІ 95 % [2,23-46,04], $p=0,002$). У свою чергу збільшення частоти затримки росту плода спостерігались у 6,5 раза більше у обстежених вагітних групи порівняння, проти обстежених пацієнок контрольної групи (ВШ= 8,05; ДІ 95 % [1,01-64,09], $p=0,04$). Однією з основних патогенетичних причин виникнення як стеатозу та стеатогепатиту, так і основних акушерських ускладнень, особливо в II половині вагітності може бути ендотеліальна дисфункція, розвиток якої часто пов'язаний з порушенням ліпідного обміну, особливо з високими концентраціями ТГ, ЛПНЩ та низьким рівнем ЛПВЩ, що також може сприяти виникненню оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції з подальшим розвитком прееклампсії. Згідно з вимогами протоколу МОЗ нами була призначена превентивна терапія з призначенням низьких доз ацетилсаліцилової кислоти усім вагітним групи порівняння для попередження розвитку важкої прееклампсії. При цьому, помірна прееклампсія виникла у 30,4 % жінок з НАСГ та ожирінням проти 6,6 % контрольної групи вагітних (ВШ=6,12; ДІ 95 % [1,33-28,10], $p=0,01$), а важка прееклампсія розвинулась у 5,7 % пацієнок групи порівняння проти 3,3 % пацієнок групи контролю (ВШ=1,78; ДІ 95 % [0,19-16,67], $p=0,61$) (табл. 3.17).

Отримані результати також вказують на позитивний кореляційний зв'язок між збільшенням частоти випадків прееклампсії серед пацієнок з жировою інфільтрацією печінки та зростанням ІМТ ($r_s=0,913$, $p<0,001$). Ендотеліальна дисфункція у поєднанні з дисліпідемією можуть спричиняти підвищений рівень циркулюючих ліпідів у фетоплацентарному кровообігу у вагітних, і як наслідок – розвиток плацентарної дисфункції. Маловоддя спостерігалось у 24,6 % жінок з НАСГ на тлі ожиріння, а у контрольній групі – 6,6 % (ВШ=4,57; ДІ 95 % [0,98-21,25], $p=0,05$). Аналогічно, багатоводдя було виявлено у 34,7 %

обстежених групи порівняння, проти 10 % жінок контрольної групи (ВШ=4,80; ДІ 95 % [1,31-17,46], $p=0,01$). У нашому дослідженні частка виявлення передчасного розриву плодових оболонок у вагітних групи порівняння становить 33,3 %, а у групі здорових вагітних – 6,6 % (ВШ=7,00; ДІ 95 % [1,53-31,98], $p=0,01$). Наведені результати нашого дослідження підтверджують ускладнений перебіг вагітності у жінок з НАСГ у поєднанні з НадМТ та ожирінням.

Таблиця 3.17 – Ускладнення перебігу II половини вагітності у жінок з НАСГ

Ускладнення вагітності	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	ВШ (95 % ДІ) P
	n (%)	n (%)	
Загроза передчасних пологів	1 (3,3 %)	24 (34,7 %)	15,46 (1,98-120,64) 0,009
Дисфункція плаценти	2 (6,6 %)	29 (42,0 %)	10,15 (2,23-46,04) 0,002
Затримка росту плода	1 (3,3 %)	15 (21,7 %)	8,05 (1,01-64,09) 0,04
Помірна прееклампсія	2 (6,6 %)	21 (30,4 %)	6,12 (1,33-28,10) 0,01
Важка прееклампсія	1 (3,3 %)	4 (5,7 %)	1,78 (0,19-16,67) 0,61
Маловоддя	2 (6,6 %)	17 (24,6 %)	4,57 (0,98-21,25) 0,05
Багатоводдя	3 (10,0 %)	24 (34,7 %)	4,80 (1,31-17,46) 0,01
Передчасний розрив плодових оболонок	2 (6,6 %)	23 (33,3 %)	7,00 (1,53-31,98) 0,01
Примітка. 1 – співвідношення між пацієнтками групи порівняння та контрольної групи; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні; ВШ-відношення шансів.			

З метою комплексної оцінки стану плода та плаценти усім вагітним проводили ультразвукове дослідження з визначенням фетометрії, кількості амніотичної рідини, проведенням плацентографії, доплерометрії в основних судинах комплексу «мати-плацента-плід», а також оцінку біофізичного профілю плода.

Під час проведення ультразвукового дослідження у жінок з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння різного ступеня виявлено достовірну різницю між показниками оцінки стану плода і плаценти в порівнянні з жінками контрольної групи. Оскільки плацентарна дисфункція відіграє провідну роль у формуванні як акушерських, так і перинатальних ускладнень, ми оцінювали стан матково-плацентарного-плодового кровообігу шляхом проведення доплерометрії в судинах комплексу «мати-плацента-плід» з визначенням таких параметрів: систоло-діастолічне співвідношення (С/Д), пульсаційний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР) та церебро-плацентарний індекс (ЦПІ). Діагностичними критеріями порушення стану плода вважали збільшення С/Д, зниження кровотоку діастолі та підвищення ПІ у маткових артеріях, артеріях пуповини > 95 перцентилі та зниження ПІ у середньомозковій артерії < 5 перцентилі (табл. 3.18).

Проаналізувавши отримані дані доплерометричного обстеження, можна зробити висновок, що у вагітних групи порівняння виникають порушення кровотоку у системі «мати-плацента-плід», що відповідають патологічному сповільненому по високорезистентному типу у середньомозковій артерії. Це характеризується підвищенням пульсаційних індексів у маткових артеріях та артеріях пуповини, систоло-діастолічного співвідношення, зменшенням ПІ у середньомозковій артерії та ЦПС. Такі патологічні зміни були зареєстровані у 15 (21,7 %) випадків серед вагітних з НАСГ та НаМТ і різним ступенем ожиріння проти 1 (3,3 %) пацієнтки групи контролю ($p=0,04$).

При проведенні фетометрії звертали увагу на відповідність гестаційному вікові з метою виявлення затримки росту плода. Синдром затримки росту плода

(СЗРП) діагностували у випадку, коли маса тіла розрахованої ваги тіла плода була нижче 10 перцентилія відповідно до гестаційного віку матері.

Таблиця 3.18 – Показники плодового кровообігу у вагітних досліджуваних груп

Досліджувані судини	Показники кровообігу	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	p
Маткова артерія	ПІ	1,10 ± 0,04	1,19 ± 0,01	0,03
	ІР	0,44 ± 0,03	0,58 ± 0,07	0,07
	С/Д	1,64 ± 0,08	3,06 ± 0,12	<0,0001
Артерія пуповини	ПІ	0,96 ± 0,05	1,28 ± 0,02	<0,0001
	ІР	0,55 ± 0,07	0,73 ± 0,04	0,02
	С/Д	2,88 ± 0,09	3,08 ± 0,02	0,03
Басейн СМА	ПІ	2,16 ± 0,14	1,58 ± 0,02	<0,0001
	ІР	0,70 ± 0,05	0,82 ± 0,05	0,09
	С/Д	2,33 ± 0,12	3,05 ± 0,03	<0,0001
ЦПС		2,25 ± 0,05	1,23 ± 0,07	<0,0001

Примітка. p – відмінності між пацієнтками групи порівняння та контрольної групи; ПІ – пульсаційний індекс; ІР – індекс резистентності; С/Д – систоло-діастолічне співвідношення; СМА – середньомозкова артерія; ЦПС – церебро-плацентарне співвідношення.

При проведенні ультразвукової фетометрії СЗРП був діагностований у 15 (21,7 %) жінок з НАСГ на тлі різного ступеня ожиріння проти 1 (3,3 %) випадку у групі контролю (ВШ=8,05; ДІ 95 % [1,01-64,09], p=0,04. Кількість навколоплідних вод оцінювали за амніотичним індексом, що вказував на нормальну кількість амніотичної рідини, мало- та багатоводдя. Також було виявлено одно-, дво- та багатократне обвиття пуповини навколо шийі плода у 19 (27,5 %) випадків серед групи порівняння проти 2 (6,6 %) випадку серед групи здорових вагітних (ВШ=5,32; ДІ 95 % [1,15-24,53], p=0,03.

Під час оцінки структури плаценти порівнювали її локалізацію, ступінь зрілості і товщину, наявність патологічних змін та петрифікатів. Патологічні

зміни, що вказували на наявність включень у плаценті та гіперплазію, виявлені у 33 жінок (47,8 %) з НАСГ та НадМТ і ожирінням проти 4 вагітних (13,3 %) групи контролю (ВШ=5,95; ДІ 95 % [1,87-18,53], $p=0,002$). Це дозволяє можливість зробити висновок, що плацентарна дисфункція зустрічається у 3,5 разів частіше у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі НадМТ та різного ступеня ожиріння.

Для оцінки функціонального стану плода ми використовували кардіотокографію (КТГ) за допомогою фетального монітора Sonicaid Team Care "Huntleigh HEALTHCARE" з оцінкою кардіотокограми за шкалою Fisher та біофізичним профілем плода, як найбільш ефективні шкали оцінки внутрішньоутробного стану плода (згідно з Наказом № 900 від 27.12.2006). Аналізуючи отримані дані КТГ у пацієток з НАСГ та ожирінням (табл. 3.19) ми виявили зниження базальної частоти серцевих скорочень у плода (БЧСС), що може вказувати на наявність хронічного дистресу як результат фетоплацентарної дисфункції.

Таблиця 3.19 – Оцінка КТГ плода у вагітних із НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння різного ступеня ($M \pm m$)

Показники	Група порівняння (n=69)	Контрольна група (n = 30)	P
БЧСС, уд/хв.	123,2 ± 2,3	136,3 ± 4,6	0,01
Варіабельність, уд/хв.	3,3 ± 0,4	11,2 ± 0,7	<0,0001
Кількість акцелерацій	4,2 ± 0,3	9,3 ± 0,5	<0,0001
Амплітуда акцелерацій, уд/хв.	10,2 ± 1,7	21,1 ± 0,4	0,4
Тривалість акцелерацій, сек.	12,6 ± 1,8	19,6 ± 0,7	<0,0001
Кількість децелерацій	0,37 ± 0,09	-	<0,0001
Глибина децелерацій, уд/хв.	4,2 ± 0,8	-	<0,0001
Тривалість децелерацій, сек.	3,7 ± 0,7	-	<0,0001
Примітка. p – відмінності між пацієтками групи порівняння та контрольної групи; БЧСС – базальна частота серцевих скорочень плода.			

У групі порівняння базальна частота серцевих скорочень плода становила $(123,23 \pm 2,3)$ уд/хв., а у групі контролю – $(136,3 \pm 4,6)$ уд/хв. ($p=0,01$). Варіабельність серцевого ритму, що визначається як відхилення від середнього рівня базальної частоти серцевих скорочень плода, становила у вагітних з НАСГ та ожирінням у середньому значенні $(3,3 \pm 0,4)$ уд/хв. проти $(11,2 \pm 0,7)$ уд/хв. у групі здорових вагітних ($p < 0,0001$). У даному випадку діагностували функціональне порушення стану плода за зменшенням варіабельності, що мало ознаки монотонності. Потрібно відмітити, що у вагітних з НАСГ на тлі різного ступеня ожиріння, які отримували базисну терапію, було виявлено появу поодиноких децелерацій $(0,37 \pm 0,09)$ з глибиною $(4,2 \pm 0,8)$ уд/хв., що тривали в середньому $(3,7 \pm 0,7)$ секунд. Серед здорових вагітних зареєстрованих децелерацій на КТГ не було виявлено ($< 0,0001$).

Біофізичний профіль плода оцінювали з 30 тижнів вагітності за сумою балів функціональних показників: реактивність серцево-судинної системи плода за результатами нестресового тесту, оцінка дихальних рухів, тонусу, рухової активності плода, об'єм навколоплідних вод. У вихідному стані середня величина біофізичного профілю плода у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та різного ступеня ожиріння становила $(7,15 \pm 0,74)$ балів проти $(9,38 \pm 0,84)$ балів у групі контролю ($p=0,04$).

Отже, порушення функціонального стану плода діагностували частіше у групі порівняння та проявлялись змінами на КТГ у вигляді зниження БЧСС, варіабельності серцевого ритму та виявленням децелерацій. Отримані дані підтверджують вагомість ролі плацентарної дисфункції при НАСГ у розвитку в подальшому акушерських та перинатальних ускладнень.

Нами встановлено, що тривалість пологів через природні пологові шляхи серед жінок клінічних груп істотно не відрізнялась ($p > 0,05$). Аналізуючи перебіг пологів у вагітних обстежених клінічних груп частота акушерських ускладнень зростала у групі з НАСГ на фоні ожиріння II ступеня: передчасні пологи спостерігались – у кожної 4 жінки (ВШ=20,33; ДІ 95 % [1,05-390,99], $p=0,04$; індукція пологів проводилась у кожної 3 вагітної (ВШ=4,50; ДІ 95 %

[1,00-20,14], $p=0,04$; первинна слабкість пологової діяльності виявлена у кожній 4 пацієнтки (ВШ=11,60; ДІ 95 % [1,27-105,41], $p=0,03$. Згідно з отриманими нами результатами обструктивні пологи та післяпологова кровотеча виявлені у кожній 4 жінки (ВШ=20,33; ДІ 95 % [1,05-390,99], $p=0,04$ (рис. 3.3).

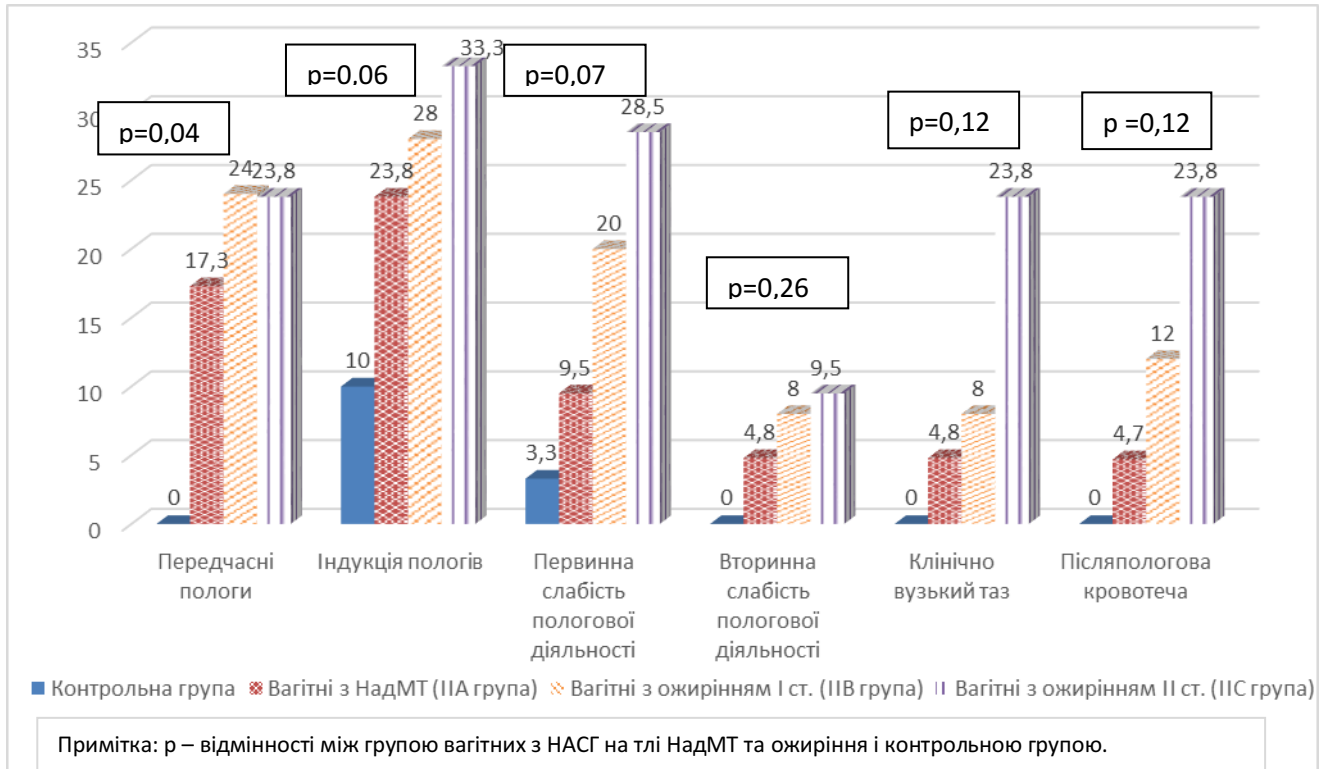


Рисунок 3.3 – Частота виникнення ускладнень пологів у роділь з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння, n (%)

При порівнянні об'ємів крововтрати під час пологів через природні пологові шляхи нами виявлена тенденція до збільшення ступеня крововтрати серед вагітних групи порівняння, що отримували базисну терапію (рис. 3.4). Так, у ІА групі середній об'єм крововтрати склав $(320,65 \pm 5,23)$ мл, у ІВ групі даний показник становив $(334,60 \pm 7,58)$ мл, а у ІС – $(385,47 \pm 9,74)$ мл проти $(257,83 \pm 6,13)$ мл серед жінок групи контролю ($p<0,001$). Нами встановлена пряма, сильна кореляція між зростанням ІМТ у вагітних та збільшенням об'єму крововтрати в пологах ($r_s=0,94$, $p<0,001$).

Також встановлено, що частота проведення лікарських втручань в пологах значно вища у групах НАСГ в поєднанні з ожирінням. Зокрема, частота проведення амніотомій становила у ІА групі 13,1 %, у ІВ групі – 20,0 %, а у ІС групі – 33,3 % проти 10,0 % жінок групи контролю (ВШ=2,50; ДІ 95 % [0,66-9,38], $p=0,17$).

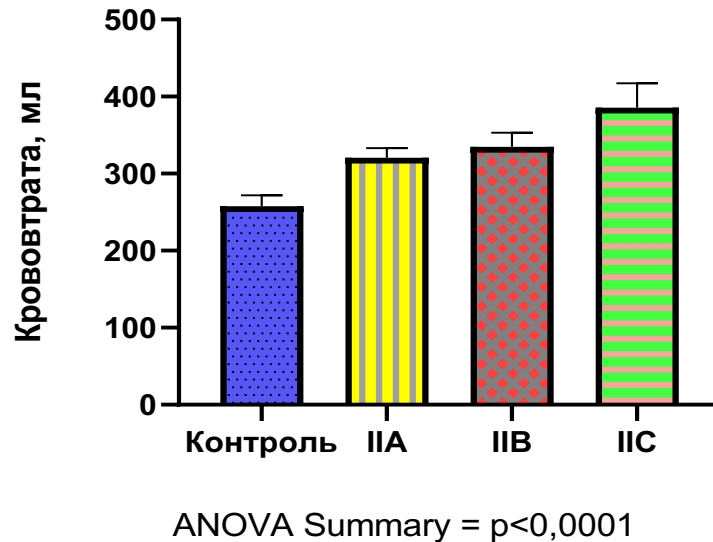


Рисунок 3.4 – Boxplot графік для оцінки об'єму крововтрати серед жінок групи порівняння та контролю, М + 95% ДІ

Пологи під епідуральною аналгезією проводились у 30,4 % вагітних ІА групи, у 40,0 % жінок ІВ групи, у 47,6 % ІС групи проти 23,3 % обстежених жінок групи контролю (ВШ=2,11; ДІ 95 % [0,79-5,59], $p=0,13$). Частота кесарського розтину залежала від структури показів: у ІА групі КР було проведено у 9 роділь у зв'язку з дистресом плода, обструктивними пологами, рубцем на матці та сідничним передлежанням плода. (ВШ=4,35; ДІ 95 % [0,52-35,98], $p=0,17$); у ІВ групі КР було проведено 13 випадках, з них – 6 з приводу дистресу плода, 1 – важкої преєклампсії, 2 – обструктивних пологів, 1 – передчасного відшарування нормально розміщеної плаценти (ПВНРП), 1 – рубця на матці, 2 – сідничного передлежання плода (ВШ=31,41; ДІ 95 % [3,68-267,65], $p=0,001$), у ІС групі оперативним шляхом розроджено 14 роділь, серед яких у 5 випадках було діагностовано дистрес плода, у 5 жінок – обструктивні

пологи, у 3 вагітних спостерігалась тяжка преєклампсія, а у 1 роділлі – первинна слабкість пологової діяльності (ВШ=58,50; ДІ 95 % [6,48-518,38], $p=0,0003$. Ручне відділення плаценти та видалення посліду проводилось у 4,3 % жінок ПА групи, у 4,0 % жінок ПВ групи та у 4,7 % пацієток ПС групи, коли у групі контролю не було зафіксовано жодного випадку (ВШ=3,21; ДІ 95 % [0,16-64,10], $p=0,44$. Інструментальна ревізія стінок матки проводилась у 4,3 % породіль ПА групи, у 12,0 % породіль ПВ групи, у 19,0 % жінок ПС групи проти 3,3 % породіль у контрольній групі (ВШ=8,43; ДІ 95 % [0,47-150,95], $p=0,14$. Частота вакуум-екстракції плода була найвищою серед пацієток ПС групи (9,5 %), у ПА групі дана частота становила 4,3 %, у ПВ групі – 4,1 %, а серед жінок групи контролю не виявлено жодного випадку (ВШ=4,19; ДІ 95 % [0,21-80,32], $p=0,34$. Отримані нами результати позитивно корелюють із зростанням ІМТ, що підтвержують високу частоту проведення лікарських маніпуляцій серед вагітних з діагностованим НАСГ на тлі ожиріння (рис. 3.5).

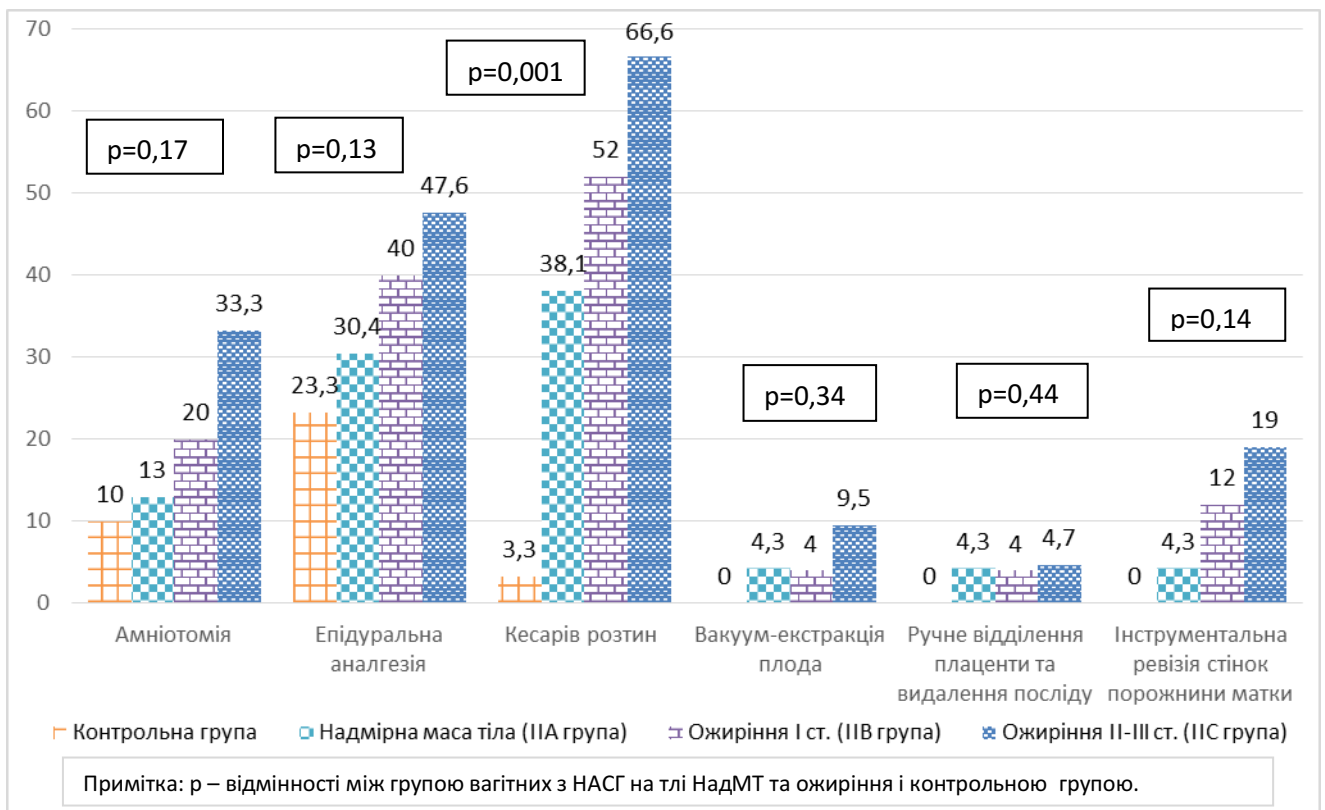


Рисунок 3.5 – Частота акушерських операцій та інших лікарських втручань у жінок з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння різного ступеня, n (%)

Заслугує уваги встановлена нами кореляція між основними акушерськими ускладненнями та ступенем стеатозу та стеатогепатиту.

Проведений кореляційний аналіз показав, що частота розвитку преєклампсії позитивно корелює із ступенем стетозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s = 0,27$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,21$ ($p < 0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s = 0,48$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,41$ ($p < 0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s = 0,61$ ($p < 0,01$) та N2 = 0,63 ($p < 0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s = 0,83$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,82$ ($p < 0,01$) – сильної сили (рис. 3.6).

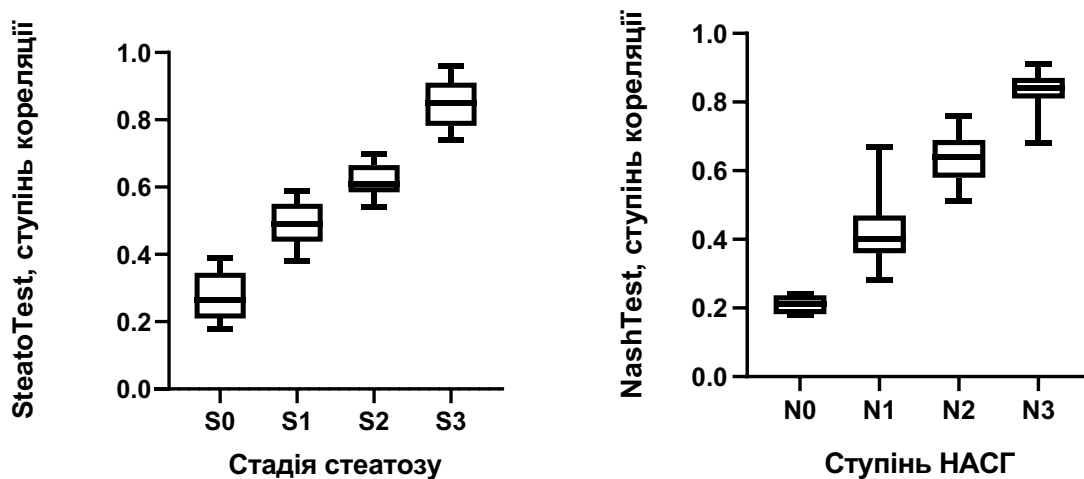


Рисунок 3.6 – Вохplot графік оцінки кореляції між стадією стеатозу і ступенем НАСГ та частотою розвитку преєклампсії, М+95% ДІ

Також виявлено прямий кореляційний зв'язок між зростанням частоти дистресу плода та ступенем стетозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s = 0,19$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,15$ ($p < 0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s = 0,48$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,42$ ($p < 0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s = 0,61$ ($p < 0,01$) та N2 = 0,62 ($p < 0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s = 0,80$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,85$ ($p < 0,01$) – сильної сили (рис. 3.7), що свідчить про наростання частоти виникнення дистресу плода і його пряму залежність від ступеня стеатозу і стадії стеатогепатиту.

У вагітних з НАСГ виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між виникненням плацентарної дисфункції та зростанням ступенів стеатозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s = 0,12$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,19$ ($p < 0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s = 0,42$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,37$ ($p < 0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s = 0,56$ ($p < 0,01$) та N2 $r_s = 0,64$ ($p < 0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s = 0,78$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,87$ ($p < 0,01$) – сильної сили (рис. 3.8).

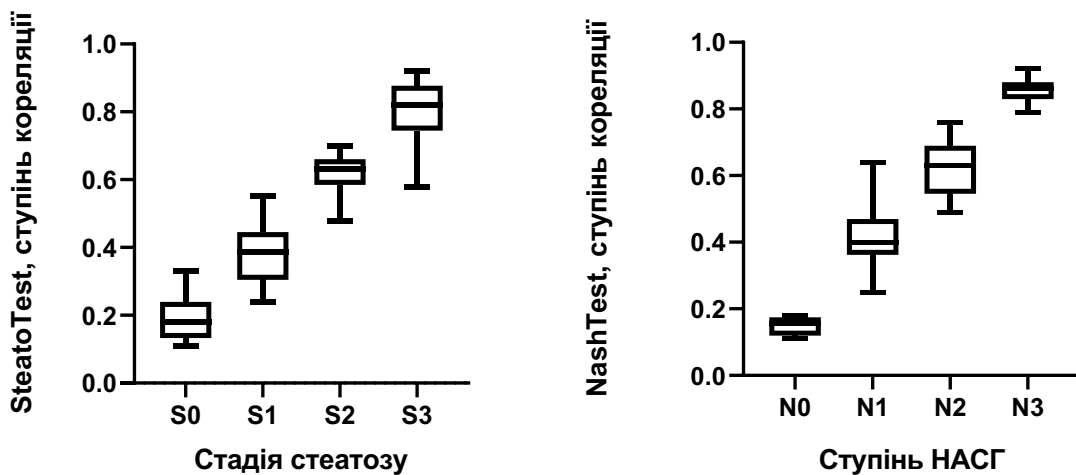


Рисунок 3.7 – Вохplot графік оцінки кореляції між стадією стеатозу і ступенем НАСГ та частотою розвитку дистресу плода, М+95% ДІ

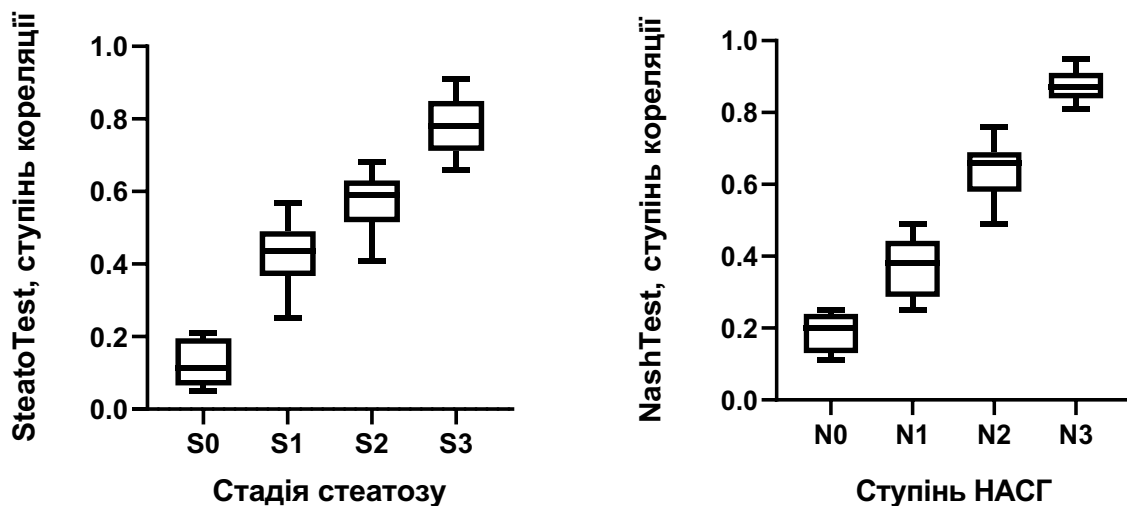


Рисунок 3.8 – Вохplot графік оцінки кореляції між стадією стеатозу і ступенем НАСГ та частотою розвитку плацентарної дисфункції, М+95 % ДІ

У вагітних з НАСГ виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між виникненням СЗРП та зростанням ступенів стеатозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s = 0,07$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,08$ ($p < 0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s = 0,33$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,31$ ($p < 0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s = 0,49$ ($p < 0,01$) та N2 = $0,58$ ($p < 0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s = 0,71$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,79$ ($p < 0,01$) – сильної сили (рис. 3.9).

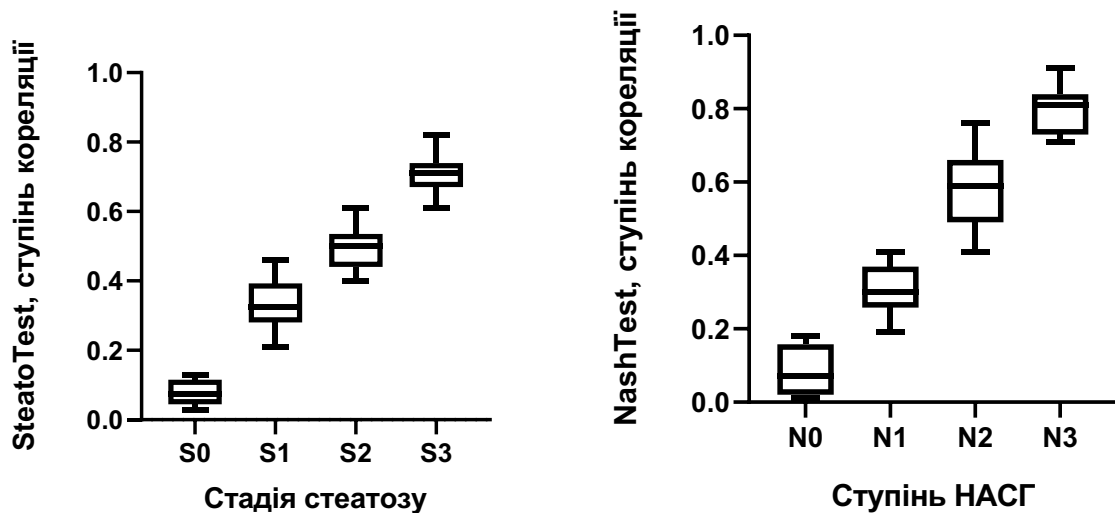


Рисунок 3.9 – Boxplot графік оцінки кореляції між стадією стеатозу і ступенем НАСГ та частотою виникнення СЗРП, M+95 % ДІ

Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між зростанням випадків передчасних пологів та зростанням ступенів стеатозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s = 0,11$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,19$ ($p < 0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s = 0,44$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,34$ ($p < 0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s = 0,58$ ($p < 0,01$) та N2 = $0,53$ ($p < 0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s = 0,78$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,81$ ($p < 0,01$) – сильної сили (рис. 3.10).

При проведенні кореляційного аналізу у вагітних з НАСГ ми отримали достовірний прямий кореляційний зв'язок між частотою виникнення аномалії пологової діяльності та збільшенням ступенів стеатозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s = 0,11$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,15$ ($p < 0,01$), при S1 $r_s = 0,37$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,30$ ($p < 0,01$), при S2 $r_s = 0,51$ ($p < 0,01$) та N2 = $0,43$ ($p < 0,01$), а при S3 $r_s = 0,72$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,65$ ($p < 0,01$) – слабкої сили (рис. 3.11).

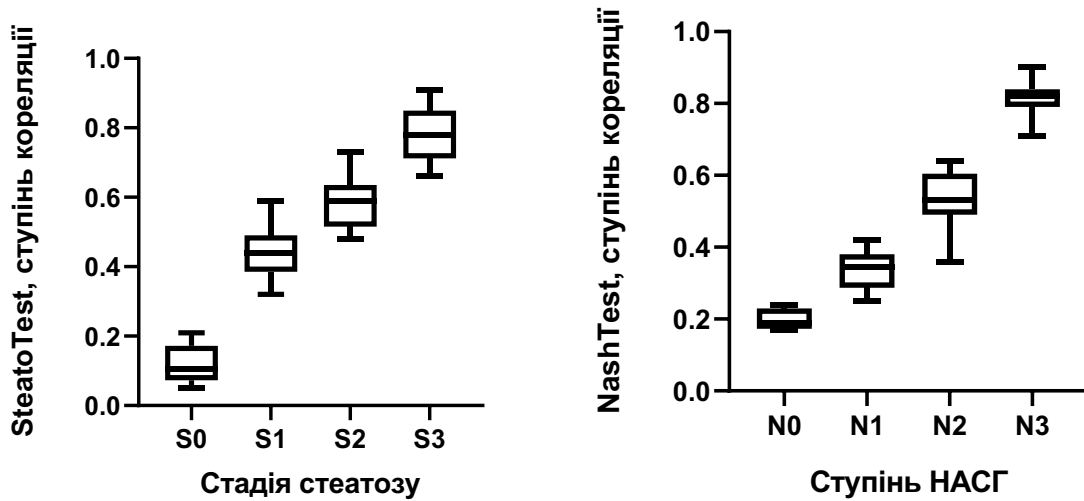


Рисунок 3.10 – Вохрлот графік оцінки кореляції між стадією стеатозу і ступенем НАСГ та частотою виникнення передчасних пологів, М+95 % ДІ

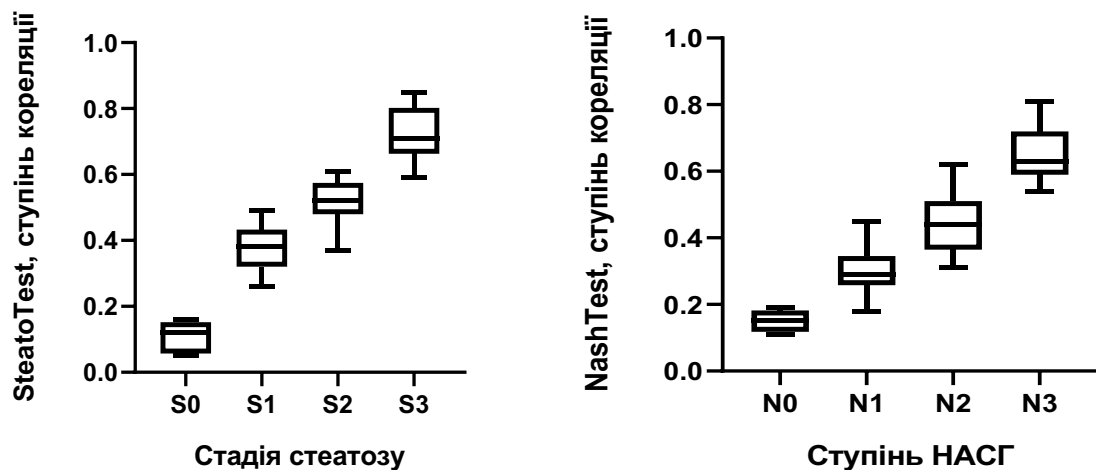


Рисунок 3.11 – Вохрлот графік оцінки кореляції між стадією стеатозу і ступенем НАСГ та частотою розвитку аномалії пологової діяльності, М+95 % ДІ

Зауважимо також про динаміку кореляційного зв'язку між частотою виникнення післяпологової кровотечі та стадією стеатозу і ступенем стеатогепатиту: при S0 $r_s = 0,09$ ($p < 0,01$) та N0 $r_s = 0,16$ ($p < 0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s = 0,33$ ($p < 0,01$) та N1 $r_s = 0,34$ ($p < 0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s = 0,50$ ($p < 0,01$) та N2 = $0,52$ ($p < 0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s = 0,75$ ($p < 0,01$) та N3 $r_s = 0,76$ ($p < 0,01$) – сильної сили (рис. 3.12).

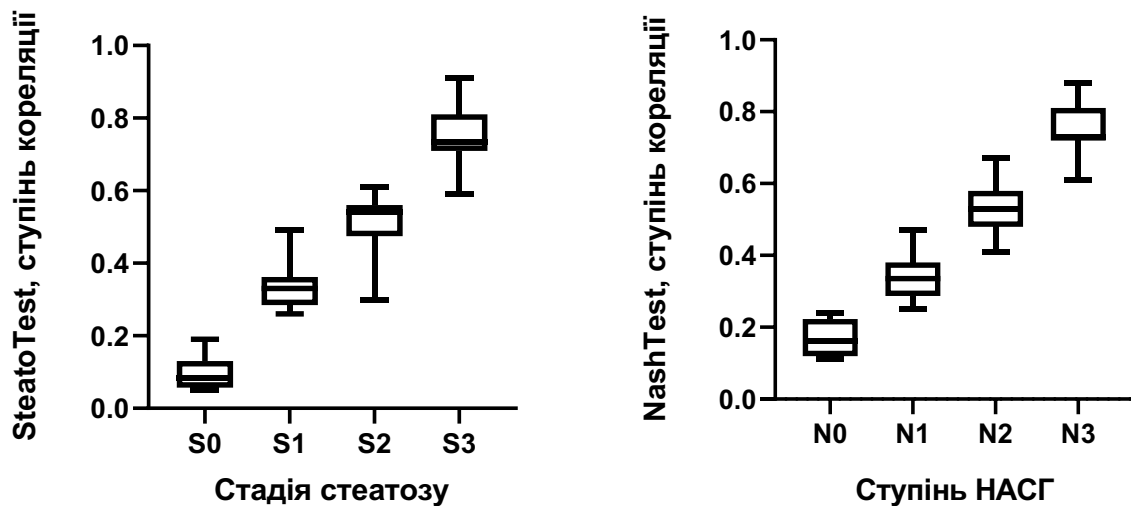


Рисунок 3.12 – Boxplot графік для оцінки кореляції між стадією стеатозу і ступенем НАСГ та частотою розвитку післяпологової кровотечі, M+95 %CI

Отже, діагностовані нами акушерські і перинатальні ускладнення у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ і ожиріння такі як прееклампсія, дистрес плода, плацентарна дисфункція, передчасні пологи, аномалія пологової діяльності та післяпологова кровотеча прямопропорційно залежали від ступеня стеатозу і стадії стеатогепатиту.

При проведенні аналізу оцінки стану плода виявлено тенденцію до зростання частоти виникнення перинатальних ускладнень у зв'язку з підвищенням ІМТ вагітних (табл. 3.20). Однією із ланок в патогенезі розвитку дистресу плода у жінок з НАСГ та надлишковою масою тіла може бути тривала ендотеліальна дисфункція, що виникла на тлі метаболічних порушень. Так, у групі порівняння виявлено 21,7 % випадків дистресу плода проти 1,1 % у групі контролю (ВШ=8,05; ДІ 95 % [1,01-64,09], $p=0,04$). Достовірно висока частота макросомії може бути обумовлена атерогенною дисліпідемією та у групі вагітних з НАСГ та ожирінням становила 27,5 % проти 3,3 % контрольної групи (ВШ=11,02; ДІ 95 % [1,40-86,66], $p=0,02$). В той же час, нами були виявлені випадки маловагових плодів, що спостерігались у 26,1 % групи порівняння проти 3,3 % групи контролю (ВШ=10,23; ДІ 95 % [1,29-80,68], $p=0,03$).

Таблиця 3.20 – Частота виникнення перинатальних ускладнень у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння різного ступеня, n(%)

Перинатальні ускладнення	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	ВШ (95 % ДІ) P
	n (%)	n (%)	
Дистрес плода	1 (3,3 %)	15 (21,7 %)	8,05 (1,01-64,09) 0,04
Макросомія плода	1 (3,3 %)	19 (27,5 %)	11,02 (1,40-86,66) 0,02
Мала маса до терміну гестації	1 (3,3 %)	18 (26,1 %)	10,23 (1,29-80,68) 0,03
Примітка. 1 – співвідношення між пацієнтками групи порівняння та контрольної групи; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.			

Маса тіла новонароджених у матерів з НАСГ та НадМТ і ожирінням із групи порівняння становила від 2150 до 4680 г ($(3655,6 \pm 81,2)$ г), ріст – $(50,6 \pm 0,7)$ см (рис. 3.13). Маса недоношених дітей у жінок з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння склала від 1130 до 2460 г ($(1850,5 \pm 40,6)$ г), а ріст відповідав терміну гестації при передчасних пологах. Маса дітей у жінок контрольної групи знаходилась у межах від 2850 до 3720 грам ($(3280 \pm 55,9)$ г), ріст – $(52 \pm 0,4)$ см (рис. 3.14).

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

Стан новонароджених оцінювали на першій та п'ятій хвилині за шкалою Апгар. У жінок із НАСГ та НадМТ і ожирінням оцінка за шкалою Апгар склала на 1 хвилині в середньому $(7,8 \pm 0,6)$ бала, а на 5 хвилині – $(8,3 \pm 0,3)$ бала. У здорових роділь комплексна оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині дорівнювала $(8,5 \pm 0,3)$ бала, а на 5 хвилині – $(9,3 \pm 0,1)$ бала.

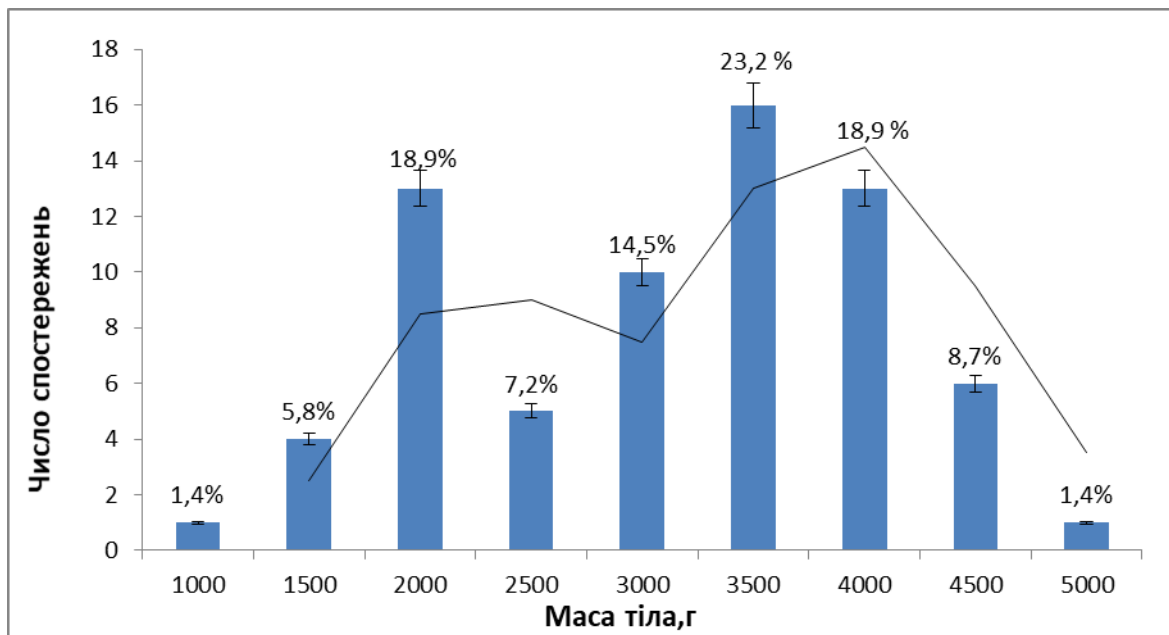


Рисунок 3.13 – Маса новонароджених у жінок з НАСГ на тлі НадМТ та різного ступеня ожиріння групи порівняння, n (%)

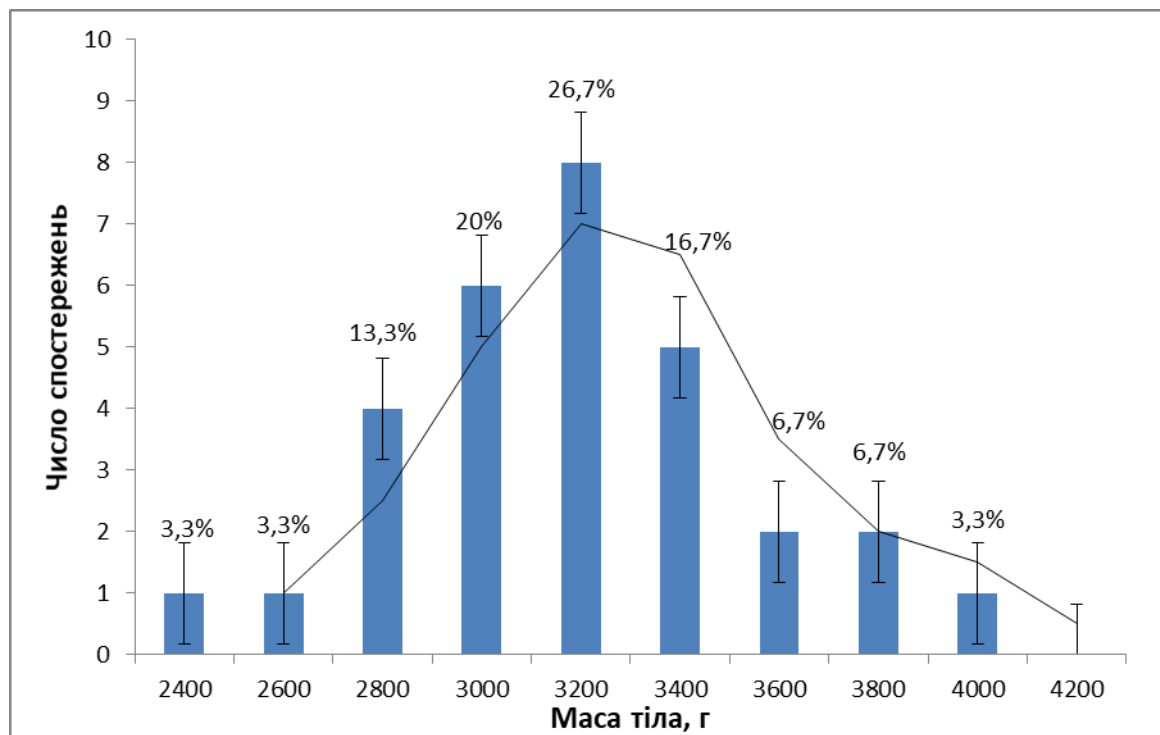


Рисунок 3.14 – Маса новонароджених у здорових жінок групи контролю, n (%)

Резюме. Таким чином, наявність НАСГ на тлі НадМТ та/або ожиріння у вагітних клінічно проявляється маловираженими клінічними проявами астено-вегетативного, диспептичного, больового та холестатичного синдромів, помірними гепатомегалією та нейроендокринними порушеннями, але

супроводжується вираженими біохімічними змінами у вигляді синдромів цитолізу, печінково-клітинної недостатності, мезенхімально-запальних змін та дисліпідемії, які підтверджені неінвазивним методом Nash-FibroTest та інструментальними даними зсувної еластографії зі стеатометрією печінки.

Наявність у вагітних НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння асоціюється з достовірно вищою частотою у них акушерських і перинатальних ускладнень, а також з порушенням розвитку плода і збільшеною частотою розвитку ускладнень пологів. Так, відмічено збільшення загрози викидня на 26,1 %, плацентарної дисфункції на 42,0 %, затримки росту плода на 20,2 %, про що свідчили зміни КТГ, доплерометрії та біофізичного профілю плода. Зауважимо, що частота вказаних акушерських ускладнень залежала від ступеня ожиріння. Окрім того, встановлено середньої і сильної сили кореляційні зв'язки між частотою акушерських ускладнень та ступенем стеатозу і стадією стеатогепатиту. Так, частота розвитку прееклампсії позитивно корелює із ступенем стеатозу та стадією стеатогепатиту ($r_s = 0,48$ при S1 до $0,82$ при N3), у випадку дистресу плода $r_s = 0,48$ при S1 до $0,85$ при N3. Аналогічно, наявні достовірні кореляційні зв'язки між плацентарною дисфункцією ($r_s = 0,42$ при S1 до $0,87$ при N3), СЗРП ($r_s = 0,33$ при S1 до $0,79$ при N3), передчасними пологам ($r_s = 0,44$ при S1 до $0,81$ при N3), аномальною скоротливою діяльністю ($r_s = 0,48$ при S1 до $0,82$ при N3), післяпологовою кровотечею ($r_s = 0,33$ при S1 до $0,76$ при N3) та ступенем стеатозу та стадією стеатогепатиту.

Отримані результати дослідження дозволяють підтвердити, що акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння, такі як прееклампсія, дистрес плода, плацентарна дисфункція, передчасні пологи, аномалія скоротливої діяльності та післяпологова кровотеча асоціюються із наявністю та вираженістю клініко-лабораторних проявів стеатогепатиту.

Основні положення даного розділу дисертації висвітлені в наукових публікаціях автора [5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 96, 98].

РОЗДІЛ 4

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПОРУШЕННЯМИ ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ, ЦИТОКІНОГО ПРОФІЛЮ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, СТАНУ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ У ВАГІТНИХ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯ

4.1 Зміни ліпідного метаболізму у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння різного ступеня

Нами проведено вивчення змін ліпидограми у 98 вагітних із НАСГ на тлі ожиріння залежно від ступеня ожиріння. Встановлено, що в цілому у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння спостерігаються істотні зміни вмісту загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), антиатерогенних і атерогенних фракцій (табл. 4.1).

Виявлено порушення ліпідного обміну, що тісно корелюють із збільшенням ступеня ІМТ ($r=0,573-0,919$). При цьому пряма, високої сили кореляція виявляла статистичну достовірність між усіма групами порівняння за величинами ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, β -ліпопротеїдів, аполіпопротеїну А1 (Аро А1) та ІА ($p<0,01$). Так, рівень ЗХС зростав пропорційно до ступеня ожиріння та у ІА групі склав ($5,96 \pm 0,09$) ммоль/л ($p=0,25$), у ІВ – ($6,88 \pm 0,12$) ммоль/л і ($7,20 \pm 0,11$) ммоль/л у ІС групі, що достовірно перевищувало показники у групі контролю ($5,82 \pm 0,08$) ммоль/л ($p<0,0001$). Вміст ТГ у всіх жінок з ожирінням також перевищував показник контрольної групи відповідно у 1,6 та 3,6 разів ($p<0,01$). Рівень ЛПВЩ знижувався та у вагітних ІА групи становив ($1,52 \pm 0,05$) ммоль/л, ІВ групи – ($1,34 \pm 0,07$) ммоль/л вагітних та ($1,12 \pm 0,05$) ммоль/л у жінок ІС групи, що було відповідно на 18,8 %, 28,4 %, 40,2 % ($p<0,0001$) нижче від отриманих даних групи контролю ($2,17 \pm 0,06$) ммоль/л). При цьому рівень ЛПНЩ був достовірно вищим у ІС групі на 46,5 % від контролю ($p<0,0001$), у ІВ групі – на 40,3 % вищим від контролю ($p<0,0001$).

Таблиця 4.1 – Зміни показників ліпідного обміну у вагітних з НАСГ у поєднанні з НадМТ та ожирінням в залежності від ступеня ІМТ ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=30)	НАСГ(n=69)			p	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
		НадМТ ПА група (n=23)	Ожиріння I ступеня ІВ група (n=25)	Ожиріння II ступеня ІС група (n=21)		
Загальний холестерин, ммоль/л	5,82 ± 0,08	5,96 ± 0,09	6,88 ± 0,09	7,20 ± 0,11	p ₁ =0,25 p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ p ₁₋₃ , <0,0001 p ₂₋₃ =0,03
Тригліцериди, ммоль/л	1,21 ± 0,09	1,94 ± 0,06	2,02 ± 0,11	4,42 ± 0,23	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ =0,52 p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,87 ± 0,06	1,52 ± 0,05	1,34 ± 0,07	1,12 ± 0,05	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,01
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,52 ± 0,07	3,34 ± 0,08	4,22 ± 0,12	4,71 ± 0,10	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,03
β-ліпопротеїди, од.	47,33 ± 1,34	52,76 ± 1,39	62,29 ± 1,66	76,58 ± 1,78	p ₁ =0,007 p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
Аро А1, г/л.	1,72 ± 0,05	2,19 ± 0,07	2,33 ± 0,06	3,22 ± 0,10	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ =0,13 p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
Індекс атерогенності	2,11 ± 0,10	2,92 ± 0,08	4,18 ± 0,10	5,10 ± 0,14	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001

Примітка. p_{1,2,3} – відмінності між жінками ПА, ІВ, ІС і контрольної групи; p₁₋₂ – відмінності між пацієнтками з ПА та ІВ підгруп; p₁₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПА та ІС підгруп; p₂₋₃ – відмінності між пацієнтками з ІВ та ІС підгруп; Аро А1 – аполіпопротеїн А1.

У всіх групах вагітних спостерігали достовірне підвищення β-ліпопротеїдів: у ПА групі – на 11,4 % (p=0,0007), у ІВ групі – на 31,6 %, у ІС групі – на 61,8 % більше у порівнянні з контролем (p<0,0001). Такі порушення характерні для тривалої недостатньої функціональної здатності роботи печінки, що супроводжується порушенням метаболізму жирів, сприяє накопиченню вільного холестерину в крові та порушенням утворення ЛПВЩ, що

підтверджується також зростанням вмісту аполіпропротеїну А1 та індексу атерогенності.

Проведений нами кореляційний аналіз показав, що рівень загального холестерину прямопропорційно корелює із підвищенням ІМТ: в групі жінок з ІМТ 25-29,9 кг/м² $r_s=0,73$; ($p<0,01$) в групі жінок з ІМТ 30-34,9 кг/м² $r_s=0,86$; ($p<0,01$), а в групі вагітних з ІМТ 35,0-39,9 кг/м² $r_s=0,91$ ($p<0,01$) (рис. 4.1).

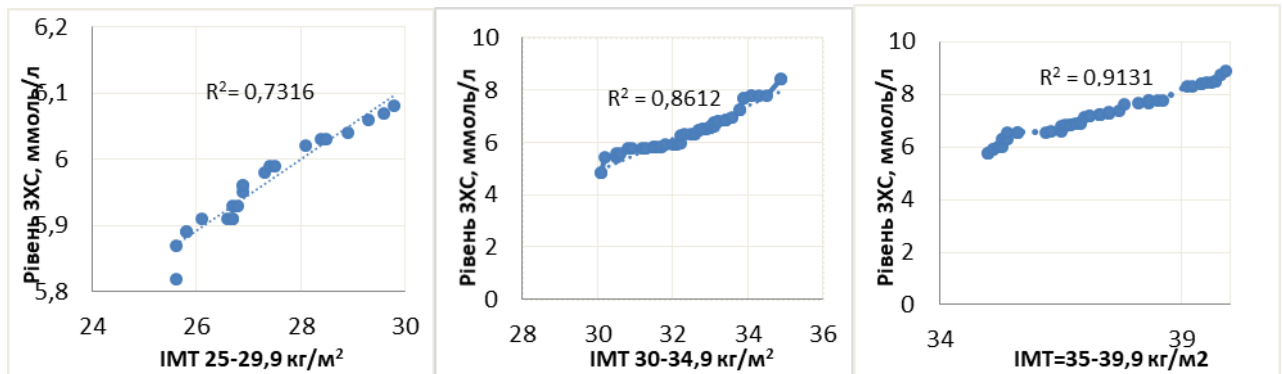


Рисунок 4.1 – Ступінь кореляційного зв'язку між показником ЗХС та ІМТ у вагітних з НАСГ у поєднанні з НадМТ та ожирінням

Також встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок між концентрацією рівня тригліцеридів та ІМТ у групах вагітних з НАСГ на тлі ожиріння: $r_s=0,72$ у I групі ($p<0,01$), $r_s=0,74$ у II групі ($p<0,01$) та $r_s=0,81$ у III групі ($p<0,01$) (рис. 4.2).

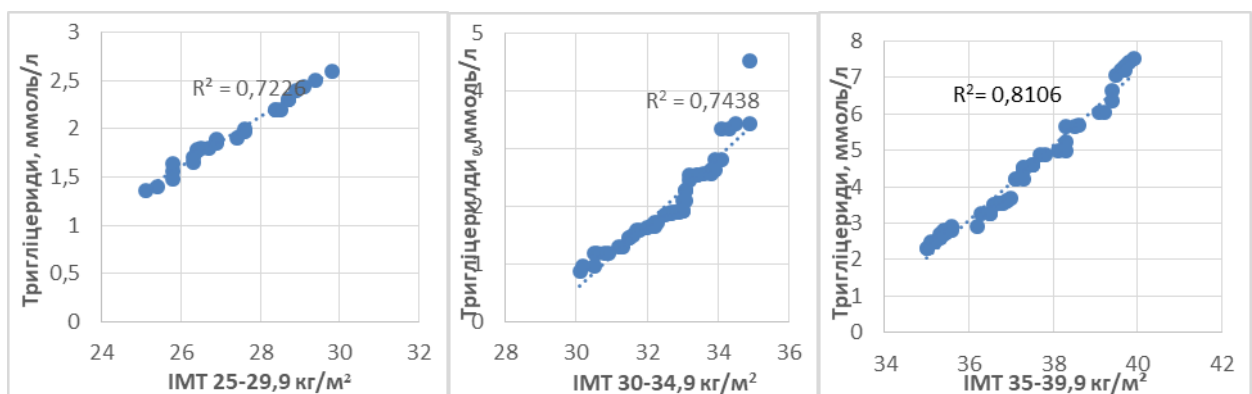


Рисунок 4.2 – Ступінь кореляційного зв'язку між показником ТГ та ІМТ у вагітних з НАСГ у поєднанні з НадМТ та ожирінням ($p<0,01$)

У групі вагітних з НАСГ з ІМТ 25-29,9 кг/м² виявлено достовірний зворотній зв'язок сильної сили між показником ЛПВЩ та ІМТ ($r_s=-0,71$ при $p<0,01$) та достовірний прямий сильної сили кореляційний зв'язок між показником ЛПНЩ та ІМТ ($r_s=0,73$ при $p<0,01$), при ІМТ 30-34,9 кг/м² спостерігається достовірний зворотній сильної сили кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та показником ЛПВЩ ($r_s=-0,79$ при $p<0,01$) та достовірний прямий сильної сили кореляційний зв'язок між показником ЛПНЩ та індексом маси тіла ($r_s=0,81$ при $p<0,01$). Аналогічні результати зафіксовані у обстежених вагітних із НАСГ з ІМТ 35-39,9 кг/м²: наявний достовірний зворотній сильної сили кореляційний зв'язок між показником ЛПВЩ та індексом маси тіла ($r_s=-0,87$ при $p<0,01$) та достовірний прямий сильної сили кореляційний зв'язок між показником ЛПНЩ та індексом маси тіла ($r_s=0,86$ при $p<0,01$) (рис. 4.3).

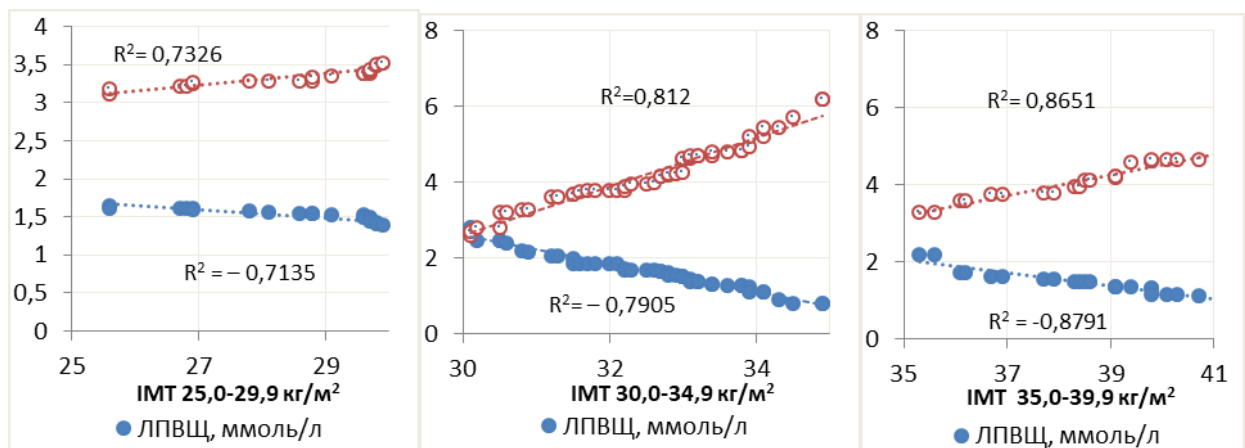


Рисунок 4.3 – Кореляційні зв'язки між показниками ЛПНЩ та ЛПВЩ та ІМТ у вагітних з НАСГ у поєднанні з НадМТ та ожирінням ($p<0,01$)

У вагітних ІВ та ІС групи виявлений достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показником β -ліпопротеїдів та індексом маси тіла ($r_s=0,64$; $r_s=0,69$ при $p<0,01$). Між показником Apo A1 та індексом маси тіла в обох групах виявлено достовірні прямі сильної сили кореляційні зв'язки ($r_s=0,72$ та $r_s=0,74$ відповідно при $p<0,01$). Достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок відмічено у жінок ІІ та ІІІ групи між коефіцієнтом атерогенності та індексом маси тіла ($r_s=0,57$ та $r_s=0,62$ при $p<0,01$). А

відмінності між коефіцієнтами кореляції за силою зв'язку у вагітних ПВ та ПС груп свідчать про те, що збільшення ІМТ суттєво впливає на порушення ліпідного обміну.

4.2 Зміни цитокінового профілю у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та різного ступеня ожиріння

Результат дослідження цитокінового профілю у жінок із НАЖХП на тлі різного ступеня ожиріння свідчать, що у вихідному стані в обстежених групах вагітних відбулось зростання рівня як прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), так одночасне зниження протизапального (ІЛ-10) інтерлейкіна у сироватці крові, що може вказувати на розвиток і посилення системної запальної реакції під час вагітності (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Зміни цитокінового профілю у вагітних з НАСГ залежно від НадМТ та ступеня ожиріння ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=30)	НАСГ (n=69)			p	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
		НадМТ ПА група (n=23)	Ожиріння I ступеня ПВ група (n=25)	Ожиріння II ступеня ПС група (n=21)		
ІЛ-1 β , пг/мл	2,42 \pm 0,09	3,45 \pm 0,11	6,38 \pm 0,16	9,99 \pm 0,53	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
ІЛ-6, пг/мл	3,27 \pm 0,16	4,98 \pm 0,29	8,57 \pm 0,38	10,77 \pm 0,48	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
ІЛ-10, пг/мл	9,69 \pm 0,21	8,68 \pm 0,44	7,75 \pm 0,37	5,38 \pm 0,49	p ₁ = 0,04 p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
ФНП- α , пг/мл	4,51 \pm 0,28	7,59 \pm 0,39	13,03 \pm 0,36	16,17 \pm 0,42	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
Примітка. p _{1,2,3} – відмінності між жінками ПА, ПВ, ПС і контрольної групи; p ₁₋₂ – відмінності між пацієнтками з ПА та ПВ підгруп; p ₁₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПА та ПС підгруп; p ₂₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПВ та ПС підгруп.						

Зазначимо, що до початку лікування рівень ІЛ-1 β у ПА групі в порівнянні з групою контролю був достовірно вищим в 1,42 раза, у ПВ групі – в 2,63 раза, а у ПС групі – у 4,12 раза ($p < 0,0001$). Під час вагітності вміст ІЛ-6, на відміну від групи контролю, зріс в усіх групах обстежених жінок. Так, у ПА групі виявлена достовірна різниця була вищою у 1,52 раза, у ПВ групі – у 2,62 раза, у ПС групі – у 3,29 раза ($p < 0,0001$). При вивченні цитокинової системи у вагітних всіх груп виявлено статистично достовірне зниження рівня ІЛ-10 в порівнянні з контрольною групою жінок: у ПА групі – у 1,53 раза ($p = 0,04$), у ПВ групі – у 1,93 раза, у ПС групі – у 2,35 раза ($p < 0,0001$). Концентрація ФНП- α мала виявлені аналогічні результати, оскільки у жінок трьох обстежених груп у 1,68, 2,88 та 3,58 раза достовірно перевищувала рівень контрольної групи ($p < 0,0001$).

При цьому, в усіх групах вагітних з НАСГ було виявлено значне зростання рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α ($p < 0,0001$), що позитивно корелювали з підвищенням ІМТ та ступенем ожиріння і акушерськими ускладненнями (табл. 4.2–4.5).

Таблиця 4.3 – Ступінь кореляційних взаємозв'язків між рівнями інтерлейкінів та частотою акушерських ускладнень у вагітних з НАСГ на тлі надлишкової маси тіла (ПА група), r_s

Показники	ІЛ-1 β	ІЛ-6	ІЛ-10	ФНП- α	p
1	2	3	4	5	6
Загроза раннього самовільного викидня	0,234	0,215	-0,424	0,453	$p < 0,05$
Загроза пізнього викидня	0,415	0,414	-0,447	0,462	$p < 0,05$
Загроза передчасних пологів	0,348	0,374	-0,229	0,294	$p < 0,05$
Дисфункція плаценти	0,316	0,374	-0,431	0,315	$p < 0,05$
Гестаційні набряки	0,124	0,167	0,122	0,216	$p < 0,05$
Прееклампсія	0,340	0,432	- 0,397	0,463	$p < 0,05$
Маловоддя	0,193	0,237	- 0,213	0,312	$p < 0,05$
Багатоводдя	0,136	0,175	- 0,114	0,212	$p < 0,05$
Передчасний розрив плодових оболонок	0,206	0,251	- 0,347	0,348	$p < 0,05$
Затримка розвитку плода	0,190	0,231	0,104	0,034	$p < 0,05$

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6
Аномалії пологової діяльності	0,325	0,307	0,213	0,396	p<0,05
Щільне прикріплення плаценти	0,305	0,368	- 0,289	0,456	p<0,05
Дистрес плода	0,276	0,312	- 0,261	0,421	p<0,05
Післяпологова кровотеча	0,293	0,329	- 0,284	0,364	p<0,05

Таблиця 4.4 – Ступінь кореляційних взаємозв'язків між рівнями інтерлейкінів та частотою акушерських ускладнень у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння I ступеня (ІВ група), r_s

Показники	ІЛ-1 β	ІЛ-6	ІЛ-10	ФНП- α	p
Загроза раннього самовільного викидня	0,261	0,237	-0,512	0,492	p<0,05
Загроза пізнього викидня	0,437	0,466	-0,453	0,476	p<0,05
Загроза передчасних пологів	0,381	0,397	-0,255	0,301	p<0,05
Дисфункція плаценти	0,378	0,385	-0,564	0,422	p<0,05
Гестаційні набряки	0,137	0,214	-0,127	0,387	p<0,05
Прееклампсія	0,514	0,488	-0,412	0,487	p<0,05
Маловоддя	0,247	0,264	-0,227	0,386	p<0,05
Багатоводдя	0,124	0,291	0,124	0,264	p<0,05
Передчасний розрив плодових оболонок	0,248	0,266	-0,358	0,379	p<0,05
Затримка росту плода	0,277	0,254	-0,234	0,247	p<0,05
Аномалії скоротливої діяльності	0,362	0,329	0,306	0,433	p<0,05
Щільне прикріплення плаценти	0,358	0,392	- 0,374	0,471	p<0,05
Дистрес плода	0,317	0,364	- 0,299	0,473	p<0,05
Післяпологова кровотеча	0,356	0,348	- 0,364	0,428	p<0,05

Одночасно виявлено тісні кореляційні зв'язки між цитокіновим профілем та показниками функції печінки та ліпідограми. Так, вміст ІЛ-1 β корелював з рівнем загального білірубину ($r_s=0,52$, p<0,05), загального білка ($r_s=0,46$, p<0,05), активністю АЛАТ ($r_s=0,69$, p<0,05), АсАТ ($r_s=0,61$, p<0,05), ЗХС ($r_s=0,44$,

$p < 0,05$), ТГ ($r_s = 0,57$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r_s = 0,48$, $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r_s = -0,44$, $p < 0,05$), ІА ($r_s = 0,38$, $p < 0,05$).

Таблиця 4.5 – Ступінь кореляційних взаємозв'язків між рівнями інтерлейкінів та частотою акушерських ускладнень у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння II ступеня (ПС група), r_s

Показники	ІЛ-1 β	ІЛ-6	ІЛ-10	ФНП- α	p
Загроза раннього самовільного викидня	0,323	0,354	-0,597	0,549	$p < 0,05$
Загроза пізнього викидня	0,468	0,481	-0,464	0,564	$p < 0,05$
Загроза передчасних пологів	0,413	0,455	-0,331	0,465	$p < 0,05$
Дисфункція плаценти	0,432	0,427	-0,583	0,538	$p < 0,05$
Гестаційні набряки	0,311	0,327	-0,310	0,454	$p < 0,05$
Ступінь преєклампсії	0,617	0,516	-0,498	0,635	$p < 0,05$
Маловоддя	0,361	0,324	-0,318	0,402	$p < 0,05$
Багатоводдя	0,289	0,359	-0,236	0,377	$p < 0,05$
Передчасний розрив плодових оболонок	0,426	0,489	-0,478	0,493	$p < 0,05$
Затримка розвитку плода	0,293	0,307	-0,264	0,316	$p < 0,05$
Аномалії скоротливої діяльності	0,397	0,380	0,355	0,487	$p < 0,05$
Щільне прикріплення плаценти	0,402	0,474	-0,459	0,523	$p < 0,05$
Дистрес плода	0,426	0,439	-0,368	0,546	$p < 0,05$
Післяпологова кровотеча	0,573	0,459	-0,488	0,581	$p < 0,05$

Встановлено, що зміни рівня ІЛ-6 тісно корелювали з рівнем загального білірубіну ($r_s = 0,54$, $p < 0,05$), загального білка ($r_s = -0,32$, $p < 0,05$), активністю АлАТ ($r_s = 0,63$, $p < 0,05$), АсАТ ($r_s = 0,52$, $p < 0,05$), ЗХС ($r_s = 0,52$, $p < 0,05$), ТГ ($r_s = 0,59$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r_s = 0,37$, $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r_s = -0,41$, $p < 0,05$), ІА ($r_s = 0,41$, $p < 0,05$).

Підвищення концентрації ІЛ-10 корелювало з рівнем загального білірубіну ($r = 0,61$, $p < 0,05$), загального білка ($r_s = -0,37$, $p < 0,05$), активністю АлАТ ($r_s = 0,54$, $p < 0,05$), АсАТ ($r_s = 0,47$, $p < 0,05$), ЗХС ($r_s = 0,62$, $p < 0,05$), ТГ ($r_s = 0,69$,

$p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r_s = 0,42$, $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r_s = -0,49$, $p < 0,05$), ІА ($r_s = 0,48$, $p < 0,05$).

Рівень ФНП- α корелював з вмістом загального білірубіну ($r_s = 0,55$, $p < 0,05$), загального білка ($r_s = -0,48$, $p < 0,05$), активністю АЛАТ ($r_s = 0,67$, $p < 0,05$), АсАТ ($r_s = 0,56$, $p < 0,05$), ЗХС ($r_s = 0,68$, $p < 0,05$), ТГ ($r_s = 0,73$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r_s = 0,67$, $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r_s = -0,54$, $p < 0,05$), ІА ($r_s = 0,55$, $p < 0,05$).

Отже, до початку лікування у вагітних з НАСГ на тлі різного ступеня ожиріння спостерігався дисбаланс показників цитокінового профілю, що проявлявся підвищенням в сироватці крові прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) та зниженням протизапального (ІЛ-10) цитокінів. Найбільш виражені зміни показників виявлені у жінок ІС групи, а саме у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння з ІМТ 35-39,9 кг/м².

Високий ступінь кореляційних взаємозв'язків між рядом цитокінів та частотою акушерської патології свідчить про вірогідну участь маркерів системного запалення у розвитку невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, ступеня прееклампсії.

4.3 Особливості змін рівня адипоцитокінів в сироватці крові у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та різного ступеня ожиріння

Вивчення рівня лептину у сироватці крові у жінок з НАСГ на тлі НадМТ та різного ступеня ожиріння показало достовірне підвищення даного адипокіну в обстежених групах залежно від збільшення ІМТ. Так, у ІА групі даний показник перевищував у 1,8 раза, у ІВ групі – у 2,6 раза, у ІС групі – у 6,4 раза порівняно з групою контролю. Різниця між групами також була достовірною ($p < 0,001$) (табл. 4.6).

Одночасно, рівень адипонектину у вагітних обстежуваних груп з різним ступенем ожиріння був достовірно нижче від показника групи контролю

відповідно у 1,6, 2,1 та 2,8 раза ($p < 0,0001$). Різниця між групами також була статистично достовірною ($p < 0,0001$).

Вміст резистину в сироватці крові порівняно із вагітними контрольної групи зростав у всіх групах обстежених вагітних. Так, у групі вагітних з НАСГ на тлі НадМТ рівень резистину був вищий лише у 1,1 раза ($p < 0,0001$) від його рівня у групі контролю, проте суттєво зростав у групі жінок з НАСГ на тлі ожиріння I ступеня (у 1,6 раза ($p < 0,0001$)) та у групі вагітних з НАСГ на тлі ожиріння II ступеня (у 1,9 раза ($p < 0,0001$)).

Щодо показника лептинорезистентності нами була виявлена наступна тенденція: у ПА групі даний показник у 1,13 раза перевищив такий самий у групі контролю ($p < 0,0001$), у ПВ групі – у 1,61 раза ($p < 0,001$), у ПС групі – у 1,76 раза ($p < 0,0001$). Різниця рівнів лептинорезистентності між групами із різним ІМТ статистично достовірна ($p < 0,005$).

Таблиця 4.6 – Зміни рівнів лептину, адипонектину та резистину у вагітних з НАСГ залежно від НадМТ та ступеня ожиріння ($M \pm m$)

Показники	Конт- рольна група (n=30)	НАСГ (n=69)			p	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
		НадМТ ПА група (n=23)	Ожиріння I ступеня ПВ група (n=25)	Ожиріння II ступеня ПС група (n=21)		
Лептин, нг/мл	8,51 ± 0,33	15,51 ± 0,69	22,91 ± 1,21	54,94 ± 1,26	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
Адипонектин, нг/мл	7,99 ± 0,26	4,96 ± 0,22	3,75 ± 0,08	2,82 ± 0,08	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
Резистин, нг/мл	4,69 ± 0,11	5,43 ± 0,09	7,62 ± 0,13	9,02 ± 0,19	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
Лептинорезис- тентність, у.од.	7,03 ± 0,05	7,99 ± 0,06	11,34 ± 0,05	12,43 ± 0,07	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001

Примітка. p_{1,2,3} – відмінності між жінками ПА, ПВ, ПС і контрольної групи; p₁₋₂ – відмінності між пацієнтками з ПА та ПВ підгруп; p₁₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПА та ПС підгруп; p₂₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПВ та ПС підгруп.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок сильної сили між рівнем лептину та ІМТ ($r_s=0,85$, $p<0,05$), концентрацією ЗХС ($r_s=0,59$, $p<0,05$), ТГ ($r_s=0,61$, $p<0,05$), ІА ($r_s=0,79$, $p<0,05$), та негативний кореляційний зв'язок середньої сили із ХС ЛПВЩ ($r_s=-0,64$, $p<0,05$) (рис. 4.4).

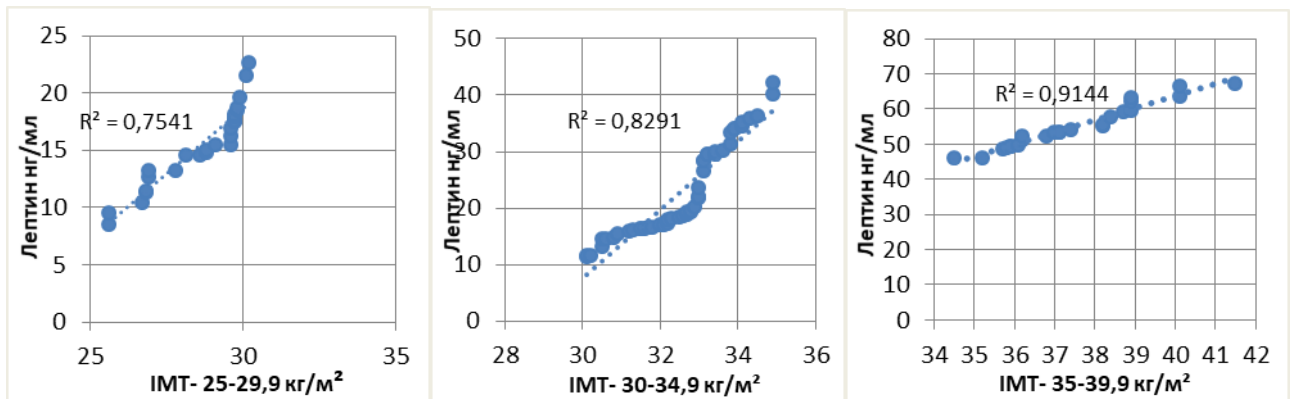


Рисунок 4.4 – Ступінь кореляційного зв'язку між показниками лептину у крові вагітних та ІМТ з НАСГ

Також, нами виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем адипонектину та ІМТ ($r_s=-0,56$, $p<0,05$), АлАТ ($r_s=-0,48$, $p<0,05$), що свідчить про зниження антиатерогенного захисту у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння.

4.4 Діагностично-прогностичні особливості змін системи фібринолізу, плазмового та тромбоцитарного гомеостазу у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня

Аналіз результатів проведених досліджень показав, що для вагітних із НАСГ на тлі ожиріння характерне достовірне зниження СФА внаслідок зниження функціонування її ферментативної ланки ($p<0,001$) (табл. 4.7). Так, показник СФА у вагітних ІА групи на 14,8 % був нижчим від показника групи контролю ($p<0,0001$).

Таблиця 4.7 – Стан системи фібринолізу, плазмового та тромбоцитарного гомеостазу у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння різного ступеня (M ± m)

Показники	Контроль на група (n=30)	НАСГ			p	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
		НадМТ ПА група (n=23)	Ожиріння I ступеня ІВ група (n=25)	Ожиріння II ступеня ІС група (n=21)		
1	2	3	4	5	6	7
СФА, E ₄₄₀ /мл/год	1,62 ± 0,04	1,38 ± 0,03	1,32 ± 0,03	1,25 ± 0,04	p _{1, p2, p3} <0,0001	p ₁₋₂ =0,16 p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,16
ФФА, E ₄₄₀ /мл/год	1,20 ± 0,03	0,87 ± 0,02	0,68 ± 0,01	0,55 ± 0,03	p _{1, p2, p3} <0,0001	p _{1-2, p1-3, p2-3} <0,0001
НФА, E ₄₄₀ /мл/год	0,42 ± 0,02	0,51 ± 0,04	0,64 ± 0,02	0,70 ± 0,02	p ₁ =0,049 p _{2 p3, <0,0001}	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,04
ПТЧ, с	12,42 ± 0,31	11,96 ± 0,26	11,27 ± 0,24	11,08 ± 0,11	p ₁ =0,26 p _{2 p3, <0,0001}	p ₁₋₂ =0,06 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,47
ПТІ, %	82,53 ± 2,48	112,30 ± 3,58	116,28 ± 3,73	121,76 ± 3,01	p _{1, p2, p3} <0,0001	p ₁₋₂ =0,44 p ₁₋₃ =0,049 p ₂₋₃ =0,25
Фібриноген, г/л	2,87 ± 0,24	3,71 ± 0,07	4,25 ± 0,18	4,63 ± 0,23	p _{1, p2, p3} <0,0001	p ₁₋₂ =0,008 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,20
ПАПГ, хв	17,02 ± 0,52	19,21 ± 0,46	21,38 ± 0,69	24,37 ± 0,58	p ₁ =0,003 p _{2 p3, <0,0001}	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,002
Час рекальцифікації плазми, с	88,70 ± 3,18	82,32 ± 2,54	78,47 ± 1,78	71,52 ± 1,49	p ₁ =0,12 p ₂ =0,007 p ₃ <0,001	p ₁₋₂ =0,22 p ₁₋₃ =0,006 p ₂₋₃ =0,004
Активність антитромбіну ІІІ, %	95,46 ± 2,25	86,29 ± 1,43	80,08 ± 1,21	74,33 ± 1,57	p ₁ =0,001 p _{2 p3, <0,0001}	p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,006
Примітка. p _{1,2,3} – відмінності між жінками ІА, ІВ, ІС і контрольної групи; p ₁₋₂ – відмінності між пацієнтками з ІА та ІВ підгруп; p ₁₋₃ – відмінності між пацієнтками з ІА та ІС підгруп; p ₂₋₃ – відмінності між пацієнтками з ІВ та ІС підгруп.						

У пацієток ІВ групи – на 18,6 % (p<0,0001), а у жінок ІС – відповідно на 22,8 % (p<0,0001). ФФА у вагітних з НАСГ та НадМТ була на 27, 5% нижчою від контрольної групи (p<0,0001), у жінок з НАСГ та ожирінням І

ступеня – на 43,4 % ($p < 0,0001$), а у пацієток з НАСГ та ожирінням II ступеня – на 54,2 % відповідно ($p < 0,0001$). При цьому спостерігалось компенсаторне зростання НФА: у ПА групі – у 1,21 раза ($p = 0,049$), у ПВ групі – у 1,52 раза ($p < 0,0001$), у ПС групі – у 1,66 раза проти групи контролю ($p < 0,0001$).

При аналізі коагулограм у вагітних з НАСГ було виявлені відхилення у порівнянні з групою здорових вагітних. Результати дослідження другої фази коагуляційного гомеостазу показали, що ПТЧ був знижений у всіх групах порівняння: у ПА групі – на 3,8 % від групи контролю ($p = 0,26$), у ПВ – на 9,3 % ($p < 0,0001$), а у ПС групі – на 10,8 % відповідно ($p < 0,0001$). При дослідженні ПТІ виявлено достовірне зростання даного показника у групах порівняння, що отримували базисну терапію, проти контрольної групи: у вагітних ПА групи – у 1,36 раза ($p < 0,0001$), у пацієток ПВ групи – у 1,40 раза ($p < 0,0001$), а у жінок ПС групи – у 1,47 раза ($p < 0,001$).

Таке зростання ПТІ може свідчити про загрозу тромбоутворення, в першу чергу, розвиток мікротромбозу в судинах матки і плаценти, що буде сприяти зростанню значного числа акушерських і перинатальних ускладнень (плацентарної дисфункції, загрози передчасних пологів, преєклампсії, СЗРП, тощо).

Аналізуючи третю фазу коагуляційного гомеостазу, вміст фібриногену, що є важливим маркером не лише коагуляційного, а й запального процесу, був підвищений у всіх клінічних групах порівняння на відміну від групи контролю: у ПА групі – у 1,29 раза ($p < 0,0001$), у ПВ групі – у 1,48 раза ($p < 0,0001$), у ПС групі – відповідно у 1,61 раза ($p < 0,0001$) з наявною статистично достовірною міжгруповою різницею. Також виявлено достовірне зростання ПАПГ у 1,12 раза ($p = 0,003$) – у ПА групі; у 1,25 раза ($p < 0,0001$) – у ПВ групі; у 1,43 раза ($p < 0,0001$) – у ПС групі порівняно з показником у групі контролю. Час рекальцифікації плазми мав тенденцію до зниження у вагітних з НАСГ на тлі різного ступеня ожиріння: у ПА групі на 7,2 % ($p = 0,12$), у ПВ групі – на 11,6 % ($p = 0,007$), у ПС групі – на 19,4 % ($p < 0,0001$). Аналогічно, активність антитромбіну III знижувалась відповідно до зростання ІМТ: у групі вагітних з НАСГ та надлишковою масою тіла на 9,7 % ($p = 0,001$), у групі пацієток з

НАСГ та ожирінням I ступеня – на 16,2 % ($p < 0,0001$), у групі жінок з НАСГ та ожирінням II ступеня – відповідно на 22,2 % ($p < 0,0001$) порівняно з групою контролю, з наявною статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$). Підвищення рівня фібриногену сприяє підвищенню ризику тромбоутворення, що може бути результатом розвитку дистресу плода, СЗРП, плацентарної дисфункції.

4.5 Зміни ендотеліальної функції судин у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння різного ступеня

Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) плечової артерії вимірювали на ультразвуковому апараті “Toshiba Aplio-Mx” (фірми “Toshiba Medical System”, Японія). Початковим етапом було вимірювання діаметру плечової артерії у фазу систоли за допомогою лінійного датчика 7 МГц на 5-6 см вище ліктьового згину. Наступним кроком була оцінка зміни швидкості кровотоку в доплер-режимі. Далі на плече вище зони вимірювання накладали пневматичну манжетку, в яку нагнітали повітря до припинення кровотоку в дистальному відділі артерії кінцівки з перевищенням рівня систолічного АТ на 40–50 мм рт. ст. Час компресії становив 5 хвилин. Оцінка внутрішньосудинного просвіту судини проводилась через 90 секунд після декомпресії. ЕЗВД визначали на 90 с після 5 хв компресії плечової артерії тиском 300 мм рт. ст. шляхом розрахунку відсотка зміни діаметру артерії порівняно з вихідним. Збільшення діаметра ПА через 60-90 секунд на тлі реактивної гіперемії на 10 % і більше вважали адекватною реакцією. Менший ступінь дилатації або парадоксальну вазоконстрикцію оцінювали як патологічну відповідь на стимул, що свідчило про наявність ендотеліальної дисфункції. Результати визначення ЕЗВД у вагітних обстежуваних груп у вихідному стані наведено у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 – Зміни показників ендотелійзалежної вазодилатації у вагітних з НАСГ в залежності від НадМТ та ступеня ожиріння ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=30)	НАСГ			p	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
		НадМТ ПА група (n=23)	Ожиріння I ступеня ПВ група (n=25)	Ожиріння II ступеня ПС група (n=21)		
ЕЗВД, %	16,7 ± 1,2	13,4 ± 1,2	9,3 ± 1,3	5,5 ± 0,03	p ₁ =0,06 p ₂ , p ₃ , <0,0001	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,006
Примітка. p _{1,2,3} – відмінності між жінками ПА, ПВ, ПС і контрольної групи; p ₁₋₂ – відмінності між пацієнтками з ПА та ПВ підгруп; p ₁₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПА та ПС підгруп; p ₂₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПВ та ПС підгруп.						

З наведених результатів видно, що в усіх вагітних виділених клінічних груп діаметр плечової артерії на початку дослідження був суттєво звужений в порівнянні з групою контролю, що свідчить про наявність спазму судин ЕЗВД у вагітних з ожирінням знижувалась до 5,5-9,3 %, тоді як у групі здорових вагітних ЕЗВД становила (16,7 ± 1,2) % (p<0,0001), що характерно для нормального тонуусу судин.

При аналізі показників функціонального стану ендотелію встановлено, що рівень ET-1 у сироватці крові достовірно зростав за наявності НАСГ та ожиріння різного ступеня та був вищим у 1,83 раза серед вагітних ПА групи, у 3,46 раза у пацієток ПВ групи та у 5,76 раза серед жінок ПС групи в порівнянні із групою здорових вагітних (p<0,0001) (табл. 4.9). Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів зростала в залежності від збільшення ступеня ожиріння: у ПА групі даний показник був вищим у 2,18 разів проти контрольної групи, у ПВ групі – у 2,59 раза, а у ПС – у 3,49 раза (p<0,0001).

Таблиця 4.9 – Зміни показників функціонального стану ендотелію у вагітних на неалкогольний стеатогепатитом залежно від НадМТ та ступеня ожиріння ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=30)	НАСГ (n=98)			p	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
		НадМТ ПА група (n=23)	Ожиріння I ступеня ІВ група (n=25)	Ожиріння II ступеня ІС група (n=21)		
Ендотелін-1, фмоль/мл	2,42 ± 0,09	4,45 ± 0,11	8,38 ± 0,16	13,94 ± 0,53	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
Рівень циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л	4,68 ± 0,59	10,21 ± 0,24	12,14 ± 0,31	16,37 ± 0,22	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ <0,0001
Рівень NO (нітратів/нітритів) кмоль/л	28,13 ± 1,55	19,63 ± 0,52	17,57 ± 0,63	14,63 ± 0,93	p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,0001	p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,01
Примітка. p _{1,2,3} – відмінності між жінками ПА, ІВ, ІС і контрольної групи; p ₁₋₂ – відмінності між пацієнтками з ПА та ІВ підгруп; p ₁₋₃ – відмінності між пацієнтками з ПА та ІС підгруп; p ₂₋₃ – відмінності між пацієнтками з ІВ та ІС підгруп.						

Одночасно, за результатами дослідження було виявлено достовірне зниження рівня стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) у сироватці крові, що також свідчило про розвиток ендотеліальної дисфункції у вагітних. Більше того, за наявності НАСГ та надлишкової маси тіла даний показник додатково знижувався у 1,43 раза, а при НАСГ на тлі ожиріння I та II ступеня – у 1,51 та 1,92 раза відповідно ($p < 0,0001$).

Резюме. Отримані результати дослідження дозволяють зробити висновок, що в міру зростання ступеня ожиріння у вагітних жінок з НАСГ спостерігається наростання атерогенної дисліпідемії (гіперхолестеринемія, тригліцеридемія на тлі зниження ЛПВЩ та підвищення ЛПНЩ, зростання аполіпопротеїну A1 та індексу атерогенності) та підвищення продукування прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α) ($p < 0,0001$), що на тлі недостатнього зростання

протизапального ІЛ-10 ($p < 0,0001$) погіршують плацентарний кровотік і посилюють прогресування стеатогепатозу.

Виявлені порушення ліпідного обміну тісно корелюють із збільшенням ступеня ІМТ ($r_s = 0,573-0,919$), що свідчить про наростання стеатозу та стеатогепатиту. При цьому пряма, високої сили кореляція виявляє статистичну достовірність серед усіх груп порівняння між величинами ЗХС ($r_s = 0,836-0,919$), ТГ ($r_s = 0,722-0,819$), ЛПНЩ ($r_s = 0,810-0,862$), β -ліпопротеїдів ($r_s = 0,647-0,692$), аполіпопротеїну А1 (Аpo А1) ($r_s = 0,728-0,743$), ІА ($r_s = 0,571-0,624$) та порушенням функціонального стану печінки ($p < 0,01$), що може бути тригером для розвитку прееклампсії, аномалій прикріплення плаценти, післяпологової кровотечі.

Поєднаний перебіг НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння у вагітних сприяє активації системного низькоінтенсивного аутоімунного запального процесу, що підтверджується суттєвим зростанням рівнів прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) з одночасним зниженням рівня протизапального ІЛ-10 та гіперкоагуляцією, що підтверджує їх патогенетичну участь у запуску системного запалення та розвитку таких акушерських ускладнень як невиношування, плацентарна дисфункція, СЗРП, прееклампсія, аномалія пологової діяльності. У обстежених вагітних з НАСГ виявлений дисбаланс цитокінового профілю тісно корелює з такими акушерськими ускладненнями як загроза передчасних пологів ($r_s = 0,381-0,465$), дисфункція плаценти ($r_s = 0,316-0,538$), прееклампсія ($r_s = 0,340-0,635$), аномалія пологової діяльності ($r_s = 0,307-0,487$), щільне прикріплення плаценти ($r_s = 0,305-0,523$), дистрес плода ($r_s = 0,276-0,546$), післяпологова кровотеча ($r_s = 0,293-0,581$) ($p < 0,05$).

Наявність НАСГ у вагітних з надлишковою масою тіла асоціюється з дисбалансом адипокінів, який проявляється у зростанні рівня лептину та резистину при зниженні адипонектину та порушенням рівноваги в системі регуляції коагуляції крові в бік тромбоутворення, що передуює розвитку коагулопатій та гіпертензивних розладів під час вагітності. Найвищий вміст

лептину виявлено у ПС групі ($54,94 \pm 1,26$) нг/мл), що у 6,4 рази перевищив групу контролю – ($8,51 \pm 0,33$) нг/мл ($p < 0,0001$).

У всіх клінічних групах обстежених вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння різного ступеня виявлені суттєві зміни показників гемокоагуляції та фібринолізу, що свідчить про наявність гіперкоагуляції крові, підтвердженням чого є вкорочення протромбінового часу та суттєве зниження активності антитромбіну III на тлі підвищення рівня фібриногену та протромбінового індексу. Водночас, вагітність на тлі НАСГ та ожиріння супроводжується зменшенням потенційної активності плазміногену, ферментативної фібринолітичної активності плазми крові на тлі активації неферментативного фібринолізу ($p < 0,0001$), що є передумовою виникнення мікротромбозів з подальшим розвитком СЗРП, дистресу плода та плацентарної дисфункції.

Виявлена у вагітних з НАСГ та НадМТ і ожирінням ендотеліальна дисфункція, що супроводжується підвищенням рівня ET-1 та кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів при зниженні рівня нітритів/нітратів може бути пусковим механізмом для розвитку таких акушерських ускладнень, як прееклампсія, плацентарна дисфункція, СЗРП та дистрес плода.

Основні положення даного розділу дисертації висвітлені у наукових публікаціях автора [5, 6, 7, 9, 10, 11, 96].

РОЗДІЛ 5
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ
УСКЛАДНЕНЬ ЗАСТОСУВАННЯМ ВДОСКОНАЛЕНОЇ ПРОГРАМИ
ЛІКУВАННЯ У ВАГІТНИХ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ
СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА ТА
ОЖИРІННЯ РІЗНОГО СТУПЕНЯ

Аналіз ефективності запропонованих програм лікування проведено у 167 вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння різного ступеня згідно із запланованим дизайном дослідження. За варіантами призначених програм лікування сформовано відповідні групи обстежених вагітних.

Усім вагітним основної групи (n=98) з метою оцінки антиоксидантних та ангіо- і цитопротекторних властивостей проаналізовано призначення вітаміну Е у дозі 400 МО/добу, для виявлення гіполіпідемічного та протистеатозного ефектів – урсодезоксихолевої кислоти у дозі 15 мг/кг на добу, а для покращення метаболічних процесів у клітинах печінки як фактор попередження розвитку акушерських та перинатальних ускладнень – L-карнітину у дозі 3 г на добу. Відповідно група порівняння (n=69) отримувала базисну загальноприйнятту терапію лікування НАСГ. Оцінка ефективності призначених програм лікування проводилась за результатами клінічного, лабораторно-інструментального, акушерського обстеження через 3 місяці безперервної терапії.

5.1 Клінічна ефективність комплексної терапії у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння різного ступеня

У динаміці лікування з використанням запропонованих методик лікування у вагітних із НАСГ та НадМТ і ожирінням різного ступеня відмічалось зменшення клінічних проявів захворювання та нормалізація самопочуття пацієнток (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Динаміка клінічних симптомів та синдромів у вагітних із НАСГ на тлі НадМТ та різного ступеня ожиріння під впливом запропонованих програм лікування, n (%)

Синдроми	Контрольна група (n=30)	НАСГ + НадМТ		НАСГ+ожиріння I ступеня		НАСГ+ожиріння II ступеня		p	p	p	p	p	p	
		IA (n=26)	IIA (n=23)	IB (n=48)	IIB (n=25)	IC (n=24)	IIC (n=21)							
Астенo-vegetaтивний	4 (13,3%)	1	13 (50,0%)	11 (47,8%)	38 (79,1%)	20 (80,0%)	22 (91,6%)	19 (90,4%)	p _k =0,25 p ₁ =0,01 p ₁₋₂ =0,27	p _k =0,97 p ₂ =0,01	p _k =0,29 p ₃ <0,001 p ₃₋₄ =0,0006	p _k =0,01 p ₄ =0,03	p _k =0,56 p ₅ =0,01 p ₅₋₆ =0,03	p _k =0,01 p ₆ =0,05
		2	1 (3,8%)	3 (13,0%)	3 (6,3%)	12 (48,0%)	2 (8,3%)	8 (38,0%)						
Диспепсія	3 (9,9%)	1	9 (34,6%)	8 (34,7%)	27 (56,3%)	12 (48,0%)	21 (87,5%)	18 (85,7%)	p _k =0,76 p ₁ =0,02 p ₁₋₂ =0,31	p _k =0,43 p ₂ =0,19	p _k =0,80 p ₃ <0,0001 p ₃₋₄ =0,0001	p _k =0,10 p ₄ =0,15	p _k =0,77 p ₅ =0,004 p ₅₋₆ =0,04	p _k =0,01 p ₆ =0,01
		2	2 (7,7%)	4 (17,3%)	4 (8,3%)	7 (28,0%)	3 (12,5%)	9 (42,8%)						
Дискомфорт/біль в ПР	1 (3,3%)	1	7 (26,%)	8 (34,7%)	26 (54,1%)	11 (44,0%)	15 (62,5%)	13 (61,9%)	p _k =0,91 p ₁ =0,05 p ₁₋₂ =0,04	p _k =0,03 p ₂ =0,75	p _k =0,57 p ₃ <0,001 p ₃₋₄ =0,04	p _k =0,06 p ₄ =0,15	p _k =0,44 p ₅ =0,003 p ₅₋₆ =0,04	p _k =0,02 p ₆ =0,18
		2	1 (3,8%)	7 (30,4%)	3 (6,3%)	6 (24,0%)	2 (8,3%)	8 (38,0%)						
Гепатомегалія	1 (3,3%)	1	5 (19,2%)	4 (17,3%)	10 (20,8%)	9 (36,0%)	16 (66,6%)	14 (66,6%)	p _k =0,48 p ₁ =0,20 p ₁₋₂ =0,31	p _k =0,12 p ₂ =1,00	p _k =0,40 p ₃ =0,09 p ₃₋₄ =0,04	p _k =0,04 p ₄ =0,54	p _k =0,13 p ₅ =0,004 p ₅₋₆ =0,08	p _k =0,01 p ₆ =0,10
		2	2 (7,7%)	4 (17,3%)	4 (8,3%)	7 (28,0%)	4 (16,6%)	9 (42,8%)						
Холестаза	2 (6,6%)	1	3 (11,5%)	4 (17,3%)	6 (12,5%)	6 (24,0%)	7 (25,0%)	5 (23,8%)	p _k =0,64 p ₁ =0,32 p ₁₋₂ =0,27	p _k =0,12 p ₂ =0,44	p _k =0,94 p ₃ =0,30 p ₃₋₄ =0,09	p _k =0,16 p ₄ =0,73	p _k =0,81 p ₅ =0,09 p ₅₋₆ =0,30	p _k =0,19 p ₆ =0,70
		2	1 (3,8%)	3 (13,0%)	3 (6,3%)	5 (20,0%)	2 (8,3%)	4 (19,2%)						

Примітка. Примітка. 1,2 – показники у вагітних до та після лікування; p_k – різниця між величинами показників в порівнянні з групою контролю; p_{1,2,3,4,5,6} – різниця з показником до лікування; p₁₋₂ – різниця між величинами показників в порівнянні з ПА групою; p₃₋₄ – різниця між величинами показників в порівнянні з ПВ групою; p₅₋₆ – різниця між величинами показників в порівнянні з ПС групою; ПР – праве підребер'я.

Так, після курсу проведеного комплексного лікування прояви астено-вегетативного синдрому відмічали у ІА групі – 1 (3,8 %) пацієнтка ($p=0,01$), у ІВ групі – 3 (6,3 %) осіб ($p<0,0001$), у ІС групі – 2 (8,3 %) жінок ($p=0,01$), а у ІА групі відповідно – 3 (13,0 %) жінок ($p=0,01$), у ІІВ групі – 12 (48,0 %) вагітних ($p=0,03$), у ІІС групі – 8 (38,0 %) пацієток ($p=0,05$) (різниця між групами $p=0,27 - =0,0006$).

В усіх вагітних обох досліджуваних груп значно зменшились прояви диспепсичного синдрому: зникла нудота, метеоризм, закрепи, гіркота у роті, нормалізувався апетит. Зокрема, незначні прояви диспепсії турбували 2 (7,7 %) жінок ІА групи ($p=0,02$) та 4 (17,3 %) вагітних ІА групи ($p=0,19$), 4 (8,3 %) пацієток ІВ групи ($p<0,0001$) та 7 (28,0 %) жінок ІІВ групи ($p=0,14$), 3 (12,5 %) вагітних ІС групи ($p=0,004$) та 9 (42,8 %) осіб ІІС групи ($p=0,01$).

На фоні прийому призначеного комплексу лікування больовий синдром у вагітних основної групи значно зменшився. Періодичний ниючий біль/дискомфорт/ важкість у правому підребер'ї залишився турбувати 1 (3,8 %) вагітну ІА групи ($p=0,05$) та 7 (30,4 %) жінок ІА групи ($p=0,75$), 3 (6,3 %) осіб ІВ групи та 6 (24,0 %) жінок ($p<0,0001$) ІІВ групи ($p=0,15$) та 2 (8,3 %) пацієток ІС групи ($p=0,003$) та 8 (38,0 %) жінок ІІС групи ($p=0,18$). Збільшення печінки спостерігалось у 2 (7,7 %) вагітних ІА групи ($p=0,20$) та 4 (17,3 %) вагітних ІА групи ($p=1,00$), 4 (8,3 %) пацієток ІВ групи ($p=0,09$) та 7 (28,0 %) пацієток ІІВ ($p=0,54$) та у 4 (16,6 %) жінок ІС ($p=0,004$) групи проти 9 (42,8 %) осіб ІІС групи ($p=0,10$). Позитивна динаміка спостерігалася щодо синдрому холестазу, який наприкінці лікування був присутнім у 1 (3,8 %) жінки ІА групи ($p=0,32$) та 3 (13,0 %) пацієток ІА групи ($p=0,44$), 3 (6,3 %) вагітних ІВ групи ($p=0,30$) та 5 (20,0 %) жінок ІІВ групи ($p=0,73$), 2 (8,3 %) пацієток ІС групи ($p=0,09$) та 4 (19,2 %) пацієток ІІС групи відповідно ($p=0,70$).

Під час проведення повторного УСГ дослідження на фоні призначеної терапії спостерігалися позитивні зміни (після 3 місяців лікування): зменшувалися розміри печінки, покращувалась архітектоніка паренхіми печінки (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Зміни УСГ показників печінки у вагітних із НАСГ на тлі НадМТ та різного ступеня ожиріння під впливом комплексного лікування ($M \pm m$)

Показники	Конт- рольна група (n=30)		НАСГ + НадМТ		НАСГ+ ОЖ I ступеня		НАСГ+ ОЖ II ступеня		p	p	p	p	p	p
			IA (n=26)	ПА (n=23)	IB (n=48)	ІВ (n=25)	IC (n=24)	ІС (n=21)						
Вертикаль- ний розмір правої долі печінки, мм	135,63 ± 3,65	1	156,48 ± 3,69	156,31 ± 3,56	167,79 ± 4,52	168,35 ± 3,87	179,55 ± 4,63	179,67 ± 3,91	$p_k=0,06$ $p_1=0,003$ $p_{1-2}=0,03$	$p_k=0,01$ $p_2=0,09$	$p_k=0,03$ $p_3<0,0001$ $p_{3-4}=0,04$	$p_k=0,02$ $p_4=0,01$	$p_k=0,04$ $p_5<0,0001$ $p_{5-6}=0,04$	$p_k<0,0001$ $p_6=0,02$
		2	143,68 ± 1,93	149,54 ± 1,78	146,14 ± 3,09	155,37 ± 3,38	151,36 ± 3,71	166,64 ± 3,48						
Вертикаль- ний розмір лівої долі печінки,мм	59,48 ± 2,89	1	69,12 ± 3,87	68,77 ± 2,93	78,23 ± 3,83	77,43 ± 3,08	91,08 ± 3,49	90,39 ± 3,37	$p_k=0,43$ $p_1=0,003$ $p_{1-2}=0,22$	$p_k=0,07$ $p_2=0,97$	$p_k=0,21$ $p_3=0,003$ $p_{3-4}=0,04$	$p_k=0,03$ $p_4=0,20$	$p_k=0,02$ $p_5<0,0001$ $p_{5-6}=0,01$	$p_k<0,0001$ $p_6=0,06$
		2	62,28 ± 2,04	66,31 ± 2,49	64,27 ± 2,54	72,08 ± 2,83	68,23 ± 2,37	81,41 ± 3,18						

Примітка. Примітка. 1,2 – показники у вагітних до та після лікування; p_k – різниця між величинами показників в порівнянні з групою контролю; $p_{1,2,3,4,5,6}$ – різниця з показником до лікування; p_{1-2} – різниця між величинами показників в порівнянні з ПА групою; p_{3-4} – різниця між величинами показників в порівнянні з ІВ групою; p_{5-6} – різниця між величинами показників в порівнянні з ІС групою; ОЖ – ожиріння.

Вертикальний розмір правої долі печінки зменшився у 1,08 рази ($p=0,003$) у ІА групі та у 1,04 рази у ІІА групі ($p=0,09$), у 1,14 рази ($p<0,0001$) у ІВ групі та у 1,08 рази ($p=0,01$) у ІІВ групі, у 1,18 рази ($p<0,0001$) у ІС групі та у 1,07 рази ($p=0,02$) у ІІС групі з статистично достовірною міжгруповою різницею ($p=0,04$).

Вертикальний розмір лівої долі печінки зменшився у 1,10 рази у ІА групі ($p=0,003$) та у 1,03 рази у ІІА групі ($p=0,97$), у 1,19 рази у ІВ групі ($p=0,003$) та у 1,08 рази у ІІВ групі ($p=0,20$), у 1,33 рази у ІС групі ($p<0,0001$) та у 1,11 рази у ІІС групі ($p=0,06$) без статистично достовірної між групової різниці.

Аналізуючи лабораторні показники у вагітних з НАСГ в динаміці лікування нами зареєстровано достовірне зниження вмісту загального білірубіну у жінок основної групи: у ІА – у 1,20 рази ($p<0,0001$), у ІВ – у 1,22 рази ($p=0,0006$), у ІС – у 1,35 рази ($p=0,0008$) відповідно, тоді як у пацієнок групи порівняння спостерігалась лише тенденція до його зниження: у ІІА – у 1,07 рази ($p=0,07$), у ІІВ – у 1,08 рази ($p=0,06$), у ІІС – у 1,09 рази ($p=0,008$) (табл. 5.3).

Нами було встановлено зниження активності АлАТ після курсу лікування у всіх вагітних усіх груп: у ІА групі – у 1,25 рази ($p=0,003$) проти 1,14 рази ($p=0,18$) у жінок ІІА групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p=0,01$), у ІВ групі – у 1,86 рази ($p<0,0001$) проти 1,29 рази ($p<0,0001$) у пацієнок ІІВ групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$), у ІС групі – у 2,41 рази ($p<0,0001$) проти 1,58 рази ($p<0,0001$) у вагітних ІІС групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$). Подібна динаміка спостерігалася у всіх групах вагітних з НАСГ щодо зниження активності АсАТ: у ІА групі – у 1,13 рази ($p=0,01$), у ІІА – у 1,04 рази ($p=0,27$) із статистично недостовірною міжгруповою різницею ($p=0,06$), у ІВ групі – у 1,56 рази ($p<0,0001$), у ІІВ групі – у 1,20 рази ($p<0,0001$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$), у ІС групі – у 1,63 рази ($p<0,0001$), а у ІІС – відповідно у 1,30 рази ($p<0,0001$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$).

Таблиця 5.3 – Динаміка біохімічних показників крові вагітних з НАСГ у поєднанні з НадМТ та ожирінням під впливом лікування, $M \pm m$

Показ- ники	Конт- рольна група (n=30)		НАСГ + НадМТ		НАСГ+ОЖ I ст.		НАСГ+ОЖ II ст.		p	p	p	p	p	p
			IA (n=26)	IIA (n=23)	IB (n=48)	IIB (n=25)	IC (n=24)	IIC (n=21)						
ЗБ, ммоль/л	15,51 ± 0,44	1	18,91 ± 0,41	18,74 ± 0,47	20,11 ± 0,57	19,96 ± 0,68	24,43 ± 0,68	24,17 ± 0,42	$p_k=0,85$ $p_1<0,0001$ $p_{1-2}=0,03$	$p_k=0,01$ $p_2=0,07$	$p_k=0,31$ $p_3=0,0006$ $p_{3-4}=0,04$	$p_k=0,01$ $p_4=0,06$	$p_k=0,04$ p_5, p_{5-6} $<0,0001$	$p_k<0,001$ $p_6=0,008$
		2	15,64 ± 0,57	17,39 ± 0,55	16,48 ± 0,86	18,45 ± 0,39	18,09 ± 0,88	22,03 ± 0,64						
АлАТ, од/л	21,72 ± 1,04	1	27,63 ± 1,25	27,55 ± 1,23	46,41 ± 1,41	46,27 ± 1,36	66,28 ± 1,35	65,31 ± 1,27	$p_k=0,86$ $p_1=0,003$ $p_{1-2}=0,01$	$p_k=0,02$ $p_2=0,18$	$p_k=0,06$ p_3, p_{3-4} $<0,0001$	p_k, p_4 $<0,0001$	$p_k=0,01$ p_5, p_{5-6} $<0,0001$	p_k, p_6 $<0,0001$
		2	22,07 ± 0,82	25,12 ± 0,91	24,83 ± 1,27	35,67 ± 1,84	27,45 ± 1,86	41,26 ± 2,01						
АсАТ, од/л	23,65 ± 1,61	1	27,02 ± 0,96	27,11 ± 0,87	39,95 ± 0,87	39,12 ± 0,55	44,74 ± 0,75	44,63 ± 0,69	$p_k=0,96$ $p_1=0,01$ $p_{1-2}=0,06$	$p_k=0,21$ $p_2=0,27$	$p_k=0,28$ p_3, p_{3-4} $<0,0001$	p_k, p_4 $<0,0001$	$p_k=0,04$ p_5, p_{5-6} $<0,0001$	p_k, p_6 $<0,0001$
		2	23,73 ± 0,87	25,87 ± 0,71	25,49 ± 0,62	32,38 ± 0,48	27,36 ± 0,71	34,15 ± 0,63						
ГГТ, од/л	24,12 ± 1,27	1	26,89 ± 0,87	26,57 ± 0,39	28,64 ± 0,58	28,61 ± 0,63	30,70 ± 0,58	30,54 ± 0,87	$p_k=0,97$ $p_1=0,007$ $p_{1-2}=0,001$	$p_k=0,13$ $p_2=0,44$	$p_k=0,45$ $p_3<0,0001$ $p_{3-4}=0,01$	$p_k=0,02$ $p_4=0,14$	$p_k=0,10$ $p_5<0,0001$ $p_{5-6}=0,002$	$p_k=0,0004$ $p_6=0,4$
		2	24,17 ± 0,43	26,13 ± 0,41	25,18 ± 0,64	27,36 ± 0,57	26,44 ± 0,62	29,58 ± 0,72						

Продовження таблиці 5.3

ЛФ, од/л	88,60 ± 3,38	1	115,60 ± 1,24	116,21 ± 1,31	133,55 ± 2,92	133,44 ± 2,86	142,84 ± 1,09	141,08 ± 1,28	$p_k=0,80$ $p_{1, p_{1-2}}$ $<0,0001$	$p_k=0,0002$ $p_2<0,0001$	$p_k=0,13$ $p_{3, p_{3-4}}$ $<0,0001$	$p_k<0,0001$ $p_4<0,0001$	$p_k=0,01$ $p_{5, p_{5-6}}$ $<0,0001$	p_k, p_6 $<0,0001$
		2	89,52 ± 1,59	103,69 ± 1,74	94,49 ± 1,87	112,83 ± 2,17	98,19 ± 1,65	124,62 ± 1,43						
Тимоло- ва проба, у.о	2,57 ± 0,14	1	3,13 ± 0,12	3,12 ± 0,11	4,25 ± 0,09	4,22 ± 0,07	4,37 ± 0,09	4,35 ± 0,08	$p_k=0,65$ $p_{1, p_{1-2}}$ $<0,0001$	$p_k=0,003$ $p_2=0,52$	$p_k=0,01$ $p_{3, p_{3-4}}$ $<0,0001$	p_k, p_4 $<0,0001$	$p_k=0,002$ $p_{5, p_{5-6}}$ $<0,0001$	$p_k<0,0001$ $p_6=0,06$
		2	2,64 ± 0,07	3,04 ± 0,06	2,98 ± 0,08	3,84 ± 0,08	3,06 ± 0,06	4,12 ± 0,09						
Примітка. 1,2 – показники у вагітних до та після лікування; p_k – різниця між величинами показників в порівнянні з групою контролю; $p_{1,2,3,4,5,6}$ – різниця з показником до лікування; p_{1-2} – різниця між величинами показників в порівнянні з ПА групою; p_{3-4} – різниця між величинами показників в порівнянні з ПВ групою; p_{5-6} – різниця між величинами показників в порівнянні з ПС групою; АлАТ – аланін амінотрансфераза; АсАТ – аспартат амінотрансфераза; ЗБ – загальний білірубін; ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза; ЛФ – лужна фосфатаза; ОЖ I ст. – ожиріння I ступеня; ОЖ II ст. – ожиріння II ступеня.														

Про позитивний ефект призначення лікувального комплексу – вітаміну Е, УДХК та L-карнітину свідчить усунення внутрішньопечінкового холестазу шляхом зниження рівня ГГТ.

Так, у жінок ІА групи даний показник зменшився у 1,11 раза ($p=0,007$) проти 1,01 раза ($p=0,44$) ІА групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p=0,001$), у пацієток ІВ групи – у 1,13 раза ($p<0,0001$) проти 1,04 раза жінок ІВ групи ($p=0,14$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p=0,01$), а у вагітних ІС групи – у 1,16 раза ($p<0,0001$) проти 1,03 раза ($p=0,4$) пацієток ІС групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p=0,002$). Найбільш ефективною виявилася комбінація вітаміну Е, УДХК та L-карнітину у зниженні та нормалізації активності ЛФ. Так, після курсу призначеного лікування у пацієток ІА групи активність ЛФ достовірно знизилася у 1,29 раза ($p<0,0001$) проти 1,12 раза ($p<0,0001$) у жінок ІА групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$), у вагітних ІВ групи – у 1,41 раза ($p<0,0001$) проти 1,18 раза ($p<0,0001$) у пацієток ІВ групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$), а у пацієток ІС групи – у 1,45 раза ($p<0,0001$) проти 1,13 раза ($p<0,0001$) у жінок ІС групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$). Результати дослідження тимолової проби підтвердили достовірне зниження показника на тлі призначеної комплексної терапії: відповідно у ІА групі даний показник знизився у 1,18 раза ($p<0,0001$) проти 1,02 раза ($p=0,52$) серед пацієток ІА групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$), у вагітних ІВ групи – у 1,42 раза ($p<0,0001$) проти 1,09 раза ($p<0,0001$) у жінок ІВ групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$), у пацієток ІС групи – у 1,42 раза ($p<0,0001$) проти 1,05 раза ($p=0,06$) у обстежених вагітних ІС групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$).

Таким чином, застосування комплексної терапії з включенням вітаміну Е, УДХК та L-карнітину у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння призвело до покращення клінічних проявів захворювання та функціонального стану гепатоцитів.

5.2 Динаміка показників ліпідограми, цитокінового профілю, ендотеліальної дисфункції, стану системи фібринолізу, адипонектину та лептину у вагітних під впливом запропонованої комплексної терапії

Аналізуючи показники ліпідного спектру крові у динаміці лікування, нами було встановлено позитивні зміни досліджуваних показників у всіх вагітних обстежуваних груп (табл. 5.4).

У вагітних основної групи після прийому курсу комплексного лікування спостерігали покращення показників ліпідного обміну, коли у пацієнок групи порівняння на тлі базисної терапії лише виявлено тенденцію до нормалізації. Так, рівень ЗХС у ІА групі знизився у 1,02 раза ($p=0,16$) проти 1,00 раза ($p=0,66$) у ІА групі, у вагітних ІВ групи даний показник зменшився у 1,14 раза ($p<0,0001$) проти 1,10 раза ($p<0,0001$) у жінок ІВ групи, а у пацієнок ІС групи – у 1,16 раза ($p<0,0001$) проти 1,07 раза ($p=0,003$) серед жінок ІС групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p=0,01$).

Після закінчення курсу призначеної терапії у жінок ІА групи рівень ТГ знизився у 1,50 раза ($p<0,0001$), ЛПНЩ – у 1,23 раза ($p<0,0001$) проти 1,03 раза ($p=0,41$) та 1,02 раза ($p=0,45$) у вагітних ІА групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$), у пацієнок ІВ групи дані показники зменшились у 1,33 ($p=0,0005$) раза та 1,27 раза ($p<0,0001$) відповідно, коли у ІВ рівень ТГ та ЛПНЩ знизились у 1,03 ($p=0,62$) раза та 1,11 ($p=0,009$) раза із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$), а у жінок ІС групи – у 1,96 ($p<0,0001$) раза та 1,26 ($p<0,0001$) раза проти 1,25 ($p=0,005$) раза та 1,10 раза ($p=0,006$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$ та $p=0,008$).

Після закінчення курсу лікування рівень протиатерогенної фракції ліпопротеїдів (ЛПВЩ) статистично зріс у 1,15 ($p=0,0002$) раза у ІА групі, у 1,29 ($p=0,0004$) раза у ІВ групі та у 1,45 ($p<0,0001$) раза серед жінок ІС групи, а у підгрупах групи порівняння групі даний показник мав тільки тенденцію до підвищення ($p=0,05$).

Таблиця 5.4 – Динаміка показників у ліпідограмі вагітних з НАСГ у поєднанні з НадМТ та ожирінням під впливом запропонованої комплексної терапії (М ± m)

Показники	Контрольна група (n=30)		НАСГ + НадМТ		НАСГ+ ОЖ I ступеня		НАСГ+ ОЖ II ступеня		p	p	p	p	p	p
			IA (n=26)	ПА (n=23)	IB (n=48)	ПВ (n=25)	IC (n=24)	ПС (n=21)						
ЗХС, ммоль/л	5,82 ± 0,08	1	5,97 ± 0,08	5,96 ± 0,09	6,87 ± 0,13	6,88 ± 0,09	7,19 ± 0,13	7,20 ± 0,11	p _к =0,92 p ₁ =0,16 p ₁₋₂ =0,39	p _к =0,40 p ₂ =0,66	p _к =0,24 p ₃ <0,0001 p ₃₋₄ =0,04	p _к , p ₄ <0,0001	p _к =0,05 p ₅ <0,0001 p ₅₋₆ =0,01	p _к <0,0001 p ₆ =0,003
		2	5,83 ± 0,06	5,91 ± 0,07	5,98 ± 0,11	6,24 ± 0,06	6,17 ± 0,16	6,69 ± 0,12						
ТГ, ммоль/л	1,21 ± 0,09	1	1,97 ± 0,07	1,94 ± 0,06	2,05 ± 0,12	2,02 ± 0,11	4,41 ± 0,25	4,42 ± 0,23	p _к =0,43 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₂ =0,41	p _к =0,009 p ₃ =0,0005 p ₃₋₄ <0,0001	p _к <0,0001 p ₄ =0,62	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,005
		2	1,31 ± 0,09	1,87 ± 0,06	1,53 ± 0,08	1,95 ± 0,09	2,24 ± 0,18	3,51 ± 0,21						
ЛПВЩ, ммоль/л	1,87 ± 0,06	1	1,57 ± 0,04	1,52 ± 0,05	1,33 ± 0,08	1,34 ± 0,07	1,13 ± 0,04	1,12 ± 0,05	p _к =0,52 p ₁ =0,0002 p ₁₋₂ =0,05	p _к =0,02 p ₂ =0,13	p _к =0,10 p ₃ =0,0004 p ₃₋₄ =0,03	p _к <0,0001 p ₄ =0,07	p _к =0,009 p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,20
		2	1,82 ± 0,05	1,65 ± 0,07	1,72 ± 0,07	1,51 ± 0,06	1,64 ± 0,06	1,23 ± 0,07						
ЛПНЩ, ммоль/л	2,52 ± 0,07	1	3,35 ± 0,08	3,34 ± 0,08	4,21 ± 0,14	4,22 ± 0,12	4,70 ± 0,12	4,71 ± 0,10	p _к =0,10 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₂ =0,45	p _к , p ₃ , p ₃₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₄ =0,009	p _к , p ₅ <0,0001 p ₅₋₆ =0,008	p _к <0,0001 p ₆ =0,006
		2	2,71 ± 0,09	3,25 ± 0,09	3,31 ± 0,08	3,78 ± 0,11	3,62 ± 0,13	4,26 ± 0,12						
β-ліпопротеїди, од.	47,33 ± 1,34	1	52,73 ± 1,41	52,76 ± 1,39	62,34 ± 1,57	62,28 ± 1,66	77,02 ± 1,54	76,57 ± 1,78	p _к =0,56 p ₁ =0,01 p ₁₋₂ =0,09	p _к =0,04 p ₂ =0,38	p _к =0,02 p ₃ =0,001 p ₃₋₄ =0,01	p _к <0,0001 p ₄ =0,03	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к , p ₆ , <0,0001
		2	48,34 ± 1,12	51,14 ± 1,23	51,83 ± 1,42	57,36 ± 1,54	59,12 ± 1,41	67,19 ± 1,26						

Продовження таблиці 5.4

Аро А1, г/л.	1,72 ± 0,05	1	2,21 ± 0,06	2,19 ± 0,07	2,34 ± 0,08	2,33 ± 0,06	3,21 ± 0,12	3,22 ± 0,10	p _к =0,01 p ₁ <0,001 p ₁₋₂ =0,01	p _к <0,0001 p ₂ =0,23	p _к <0,0001 p ₃ =0,0008 p ₃₋₄ =0,01	p _к <0,0001 p ₄ =0,33	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,07
		2	1,89 ± 0,04	2,08 ± 0,06	2,03 ± 0,04	2,24 ± 0,07	2,36 ± 0,07	2,97 ± 0,09						
ІА	2,11 ± 0,10	1	2,80 ± 0,08	2,92 ± 0,08	4,16 ± 0,14	4,13 ± 0,10	5,36 ± 0,16	5,42 ± 0,14	p _к =0,39 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₂ =0,008	p _к =0,04 p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _к , p ₄ <0,0001	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к , p ₆ <0,0001
		2	2,20 ± 0,03	2,58 ± 0,05	2,47 ± 0,07	3,13 ± 0,12	2,76 ± 0,09	4,43 ± 0,11						

Примітка. 1,2 – показники у вагітних до та після лікування; p_к – різниця між величинами показників в порівнянні з групою контролю; p_{1,2,3,4,5,6} – різниця з показником до лікування; p₁₋₂ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІА групою; p₃₋₄ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІВ групою; p₅₋₆ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІС групою; Аро А1 – аполіпропротеїн А1; ІА – індекс атерогеності; ЗХС – загальний холестерин; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ТГ – тригліцериди; ОЖ – ожиріння.

Рівень β -ліпопротеїдів статистично достовірно знизився на тлі прийому комплексної терапії у поєднанні вітаміну Е, УДХК та L-карнітину. Так, у ІА групі даний показник зменшився у 1,09 ($p=0,01$) раза, досягнувши нормативних показників, у ІІА – у 1,03 ($p=0,38$) раза відповідно, у ІВ групі – у 1,20 ($p=0,001$) раза проти 1,08 раза серед пацієток ІІВ групи ($p=0,03$), а у ІС групі – у 1,30 раза ($p<0,0001$) проти 1,13 раза у жінок ІІС групи ($p<0,0001$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$).

Статистично значиме зниження вмісту Аро А1 нами виявлено у всіх клінічних групах ($p<0,05$) після проведеного курсу терапії. Так, рівень Аро А1 зменшився у 1,16 ($p<0,0001$) раза проти 1,05 раза ($p=0,23$) серед вагітних ІІА групи, у ІВ групі даний показник знизився у 1,15 ($p=0,0008$) раза, а у ІІВ – у 1,04 ($p=0,33$) раза відповідно, а у ІС групі – у 1,36 ($p<0,0001$) раза проти 1,08 раза серед пацієток ІІС групи ($p=0,07$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$). Щодо показника ІА, то у всіх клінічних групах ми спостерігали його достовірне зниження. Після проведеного комплексного лікування ІА достовірно зменшився у всіх підгрупах основної групи та групи порівняння: у ІА групі – у 1,26 раза ($p<0,0001$), у ІВ групі – у 1,68 раза ($p<0,0001$), у ІС групі – у 1,94 раза ($p<0,0001$), у ІІА групі – у 1,11 раза ($p=0,008$), у ІІВ групі – у 1,31 раза ($p<0,0001$), у ІІС групі – у 1,22 раза ($p<0,0001$) відповідно із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$).

Призначення вітаміну Е, УДХК та L-карнітину на тлі базисної терапії сприяє нормалізації як про- так і протизапальних цитокінів у сироватці крові вагітних (табл.5.5). Так, рівень ІЛ-1 β у ІА групі до кінця вагітності достовірно не відрізнявся від контролю і зменшився у 1,34 раза ($p<0,0001$) проти 1,05 раза ($p=0,26$) серед пацієток ІІА групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$), у ІВ групі – у 1,90 раза ($p<0,0001$) проти 1,08 раза серед вагітних ІІВ групи ($p=0,01$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$), у ІС групі – знизився у 2,69 раза ($p<0,0001$), а у ІІС групі – у 1,15 раза ($p=0,03$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$).

Таблиця 5.5 – Динаміка показників цитокинового профілю у вагітних з НАСГ у поєднанні з НадМТ та ожирінням під впливом запропонованої комплексної терапії (М ± m)

Показ- ник	Конт- рольна група (n=30)		НАСГ + НадМТ		НАСГ+ОЖ I ст.		НАСГ+ОЖ II ст.		p	p	p	p	p	p
			IA (n=26)	IIA (n=23)	IB (n=48)	IIB (n=25)	IC (n=24)	IIC (n=21)						
ІЛ-1β, пг/мл	2,42 ± 0,09	1	3,45 ± 0,11	3,44 ± 0,12	6,38 ± 0,16	6,37 ± 0,12	9,99 ± 0,53	9,98 ± 0,51	p _к =0,22 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₂ =0,26	p _к , p ₃ , p ₃₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₄ =0,01	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,03
		2	2,56 ± 0,08	3,27 ± 0,09	3,35 ± 0,12	5,88 ± 0,14	3,71 ± 0,15	8,63 ± 0,37						
ІЛ-6, пг/мл	3,27 ± 0,16	1	4,98 ± 0,29	4,97 ± 0,27	8,57 ± 0,38	8,58 ± 0,39	10,77 ± 0,48	10,79 ± 0,45	p _к =0,27 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₂ =0,46	p _к , p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _к <0,0001 p ₄ =0,22	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,02
		2	3,51 ± 0,15	4,73 ± 0,18	4,56 ± 0,18	8,03 ± 0,21	5,13 ± 0,26	9,45 ± 0,37						
ІЛ-10, пг/мл	9,69 ± 0,21	1	8,71 ± 0,44	8,68 ± 0,41	7,46 ± 0,37	7,45 ± 0,36	5,38 ± 0,49	5,38 ± 0,44	p _к =0,71 p ₁ =0,04 p ₁₋₂ =0,04	p _к =0,04 p ₂ =0,57	p _к =0,02 p ₃ =0,001 p ₃₋₄ =0,002	p _к <0,0001 p ₄ =0,74	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,16
		2	9,83 ± 0,32	8,96 ± 0,28	8,91 ± 0,24	7,61 ± 0,33	8,22 ± 0,36	6,12 ± 0,28						
ФНП-α, пг/мл	4,51 ± 0,28	1	7,59 ± 0,39	7,58 ± 0,37	13,03 ± 0,36	13,05 ± 0,34	16,17 ± 0,42	16,18 ± 0,39	p _к =0,09 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₂ =0,43	p _к , p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _к <0,0001 p ₄ =0,002	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,01
		2	5,12 ± 0,23	7,17 ± 0,37	8,14 ± 0,19	11,29 ± 0,43	10,54 ± 0,27	14,73 ± 0,39						

Примітка. 1,2 – показники у вагітних до та після лікування; p_к – різниця між величинами показників в порівнянні з групою контролю; p_{1,2,3,4,5,6} – різниця з показником до лікування; p₁₋₂ – різниця між величинами показників в порівнянні з ПА групою; p₃₋₄ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІВ групою; p₅₋₆ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІС групою; ОЖ – ожиріння.

При додатковому прийомі комплексної терапії рівень ІЛ-6 знизився у ІА групі в 1,41 рази ($p < 0,0001$) та був не достовірно вищий від здорових вагітних, коли у ІА групі нами виявлена лише тенденція до зниження даного показника ($p = 0,46$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$), у ІВ групі даний показник зменшився у 1,87 рази ($p < 0,0001$) проти 1,06 рази ($p = 0,24$) серед пацієток ІВ групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$), а у ІС групі ІЛ-6 знизився у 2,09 рази ($p < 0,0001$) проти 1,14 рази серед вагітних ІС групи ($p = 0,02$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$). У пацієток ІА групи вміст ІЛ-10 у сироватці крові після курсу отриманого лікування збільшився відповідно у 1,12 рази ($p = 0,04$) проти 1,03 рази ($p = 0,57$) у пацієток ІА групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,04$), у ІВ групі – у 1,19 рази ($p = 0,0001$) та у 1,02 рази у ІВ групі ($p = 0,74$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,002$), у ІС групі – у 1,52 рази ($p < 0,0001$) проти 1,13 рази серед обстежених жінок ІС групи ($p = 0,16$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$). Аналогічно, вміст ФНП- α у всіх підгрупах основної групи зменшився у 1,48 рази, 1,60 рази та 1,53 рази відповідно у порівнянні до вихідного рівня ($p < 0,0001$), коли у групах порівняння даний показник зменшився відповідно у 1,05 рази ($p = 0,43$), 1,15 рази ($p = 0,002$) та 1,09 рази ($p = 0,01$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$).

Таким чином, результати наших досліджень про позитивний вплив комплексного лікування у вигляді вітаміну Е, УДХК та L-карнітину на показники ліпідного обміну та цитокіновий профіль під час вагітності обґрунтовують висновок про ефективність протистеатозного, гепатопротекторного та імуномодулюючого ефектів з метою відновлення мембран гепатоцитів, попередження атерогенних змін шляхом зменшення системної запальної відповіді у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння.

Наступним етапом дослідження було вивчення функціонального стану ендотелію у вагітних із НАСГ на тлі ожиріння під впливом розробленої нами комплексної програми лікування (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Динаміка показників функціонального стану ендотелію у вагітних на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з НадМТ та ожирінням різного ступеня на тлі запропонованої комплексної терапії (M ± m)

Показники	Контрольна група (n=30)	НАСГ + НадМТ		НАСГ+ ОЖ I ст.		НАСГ+ ОЖ II ст.		p	p	p	p	p	p	
		IA (n=26)	IIA (n=23)	IB (n=48)	IIB (n=25)	IC (n=24)	IIC (n=21)							
Ендотелін-1, пмоль/мл	2,42 ± 0,09	1	4,46 ± 0,14	4,45 ± 0,11	8,42 ± 0,17	8,38 ± 0,16	13,92 ± 0,57	13,94 ± 0,53	p _к =0,93 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к , p ₂ <0,0001	p _к , p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _к , p ₄ <0,0001	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,006
		2	2,43 ± 0,08	3,24 ± 0,11	5,11 ± 0,16	7,03 ± 0,13	7,19 ± 0,42	11,23 ± 0,51						
Рівень циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л	4,68 ± 0,59	1	10,23 ± 0,27	10,21 ± 0,24	12,16 ± 0,32	12,14 ± 0,31	16,36 ± 0,89	16,37 ± 0,91	p _к =0,49 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к , p ₂ <0,0001	p _к , p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _к , p ₄ <0,0001	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,12
		2	5,11 ± 0,19	8,74 ± 0,21	6,89 ± 0,21	9,43 ± 0,26	8,46 ± 0,17	14,40 ± 0,85						
Рівень NO (нітратів, нітритів) мкмоль/л	28,13 ± 1,55	1	19,64 ± 0,41	19,63 ± 1,42	17,56 ± 1,33	17,57 ± 1,35	14,66 ± 0,94	14,63 ± 0,93	p _к =0,07 p ₁ <0,0001 p ₁₋₂ =0,04	p _к =0,005 p ₂ =0,22	p _к =0,0006 p ₃ =0,002 p ₃₋₄ =0,04	p _к =0,0003 p ₄ =0,15	p _к =0,001 p ₅ <0,0001 p ₅₋₆ =0,005	p _к <0,0001 p ₆ =0,02
		2	24,67 ± 1,09	22,05 ± 0,62	22,14 ± 0,64	20,29 ± 0,61	21,56 ± 1,07	17,55 ± 0,81						

Примітка. 1,2 – показники у вагітних до та після лікування; p_к – різниця між величинами показників в порівнянні з групою контролю; p_{1,2,3,4,5,6} – різниця з показником до лікування; p₁₋₂ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІА групою; p₃₋₄ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІВ групою; p₅₋₆ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІС групою; ОЖ I ст. – ожиріння I ступеня; ОЖ II ст. – ожиріння II ступеня.

При аналізі показників функціонального стану ендотелію встановлено, що рівень ендотеліну-1 у вагітних з НАСГ, поєднаний із ожирінням різного ступеня, яким проводили корекцію лікування, вірогідно знижувався наприкінці лікування: у ІА, ІВ, ІС групах даний показник зменшився в 1,83 рази, 1,64 рази та 1,93 рази ($p < 0,0001$), а у ІІА, ІІВ та ІІС групах – відповідно у 1,37 рази ($p < 0,0001$), 1,19 рази ($p < 0,0001$) та 1,24 рази ($p = 0,006$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$).

Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів також істотно зменшувалась під впливом вітаміну Е, УДХК та L-карнітину в групах пацієнок основної групи: у ІА групі – у 2,01 рази, у ІВ групі – у 1,76 рази, у ІС групі – у 1,93 рази ($p < 0,0001$). Водночас у пацієнок групи порівняння даний показник зменшився відповідно у 1,16 рази ($p < 0,0001$), 1,28 рази ($p < 0,0001$) та 1,13 рази ($p = 0,12$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$).

Рівень NO достовірно зростав серед пацієнок основної групи: у ІА групі – у 1,21 рази ($p < 0,0001$), у ІВ групі – у 1,26 рази ($p = 0,002$), у ІС групі – у 1,47 рази ($p < 0,0001$). Меншого зростання даний показник зазнав у групі порівняння: у ІІА групі – у 1,12 рази ($p = 0,22$), у ІІВ групі – у 1,15 рази ($p = 0,15$), а у ІІС – у 1,19 рази ($p = 0,02$) із статистично достовірною між груповою різницею ($p = 0,04-0,005$).

Отримані результати свідчать про відновлення функціонального стану ендотелію мікросудин та покращення мікроциркуляції під впливом запропонованої комплексної терапії з включенням вітаміну Е, УДХК та L-карнітину.

Під впливом прийому комплексної терапії у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння виявлено істотне зниження НФА до нормативних значень ($p < 0,01$). Отримані результати свідчать про доцільність призначення Вітаміну Е, УДХК та L-карнітину для корекції процесів фібринолізу у вагітних з НАСГ та ожирінням.

Комплексне лікування із включенням вітаміну Е, УДХК та L-карнітину мало вагомий вплив на стан системи фібринолізу (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Динаміка показників системи фібринолізу, плазмового та тромбоцитарного гомеостазу у вагітних з НАСГ у поєднанні з НадМТ та ожирінням під впливом запропонованої комплексної терапії ($M \pm m$)

Показники	Кон- трольна група (n=30)		НАСГ + НадМТ		НАСГ+ ОЖ I ст.		НАСГ+ ОЖ I ст.		p	p	p	p	p	p
			IA (n=26)	IIA (n=23)	IB (n=48)	IIB (n=25)	IC (n=24)	IIC (n=21)						
СФА, Е ₄₄₀ /мл/год	1,62 ± 0,04	1	1,40 ± 0,02	1,38 ± 0,03	1,31 ± 0,02	1,32 ± 0,03	1,24 ± 0,03	1,25 ± 0,04	p _K =0,07 p ₁ <0,0001 p ₁₋₂ =0,007	p _K =0,007 p ₂ =0,03	p _K =0,33 p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _K =0,07 p ₄ <0,0001	p _K =0,07 p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _K =0,03 p ₆ <0,0001
		2	1,54 ± 0,02	1,46 ± 0,02	1,58 ± 0,01	1,49 ± 0,02	1,61 ± 0,02	1,51 ± 0,03						
ФФА, Е ₄₄₀ /мл/год	1,20 ± 0,03	1	0,89 ± 0,03	0,87 ± 0,02	0,66 ± 0,02	0,68 ± 0,01	0,57 ± 0,02	0,55 ± 0,03	p _K =0,007 p ₁ <0,0001 p ₁₋₂ =0,0001	p _K =0,007 p ₂ <0,0001	p _K =0,10 p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _K , p ₄ <0,0001	p _K =0,63 p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _K , p ₆ <0,0001
		2	1,10 ± 0,02	0,98 ± 0,02	1,13 ± 0,03	0,97 ± 0,02	1,18 ± 0,03	0,96 ± 0,02						
НФА, Е ₄₄₀ /мл/год	0,42 ± 0,02	1	0,51 ± 0,03	0,51 ± 0,04	0,65 ± 0,02	0,64 ± 0,02	0,67 ± 0,01	0,70 ± 0,03	p _K =0,37 p ₁ =0,03 p ₁₋₂ =0,007	p _K =0,01 p ₂ =0,47	p _K =0,18 p ₃ <0,0001 p ₃₋₂ =0,003	p _K =0,0008 p ₄ <0,0001	p _K =0,65 p ₅ <0,0001	p _K , p ₆ <0,0001
		2	0,44 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,45 ± 0,01	0,52 ± 0,02	0,43 ± 0,01	0,55 ± 0,02						
ПТЧ, с	12,42 ± 0,31	1	11,95 ± 0,24	11,96 ± 0,26	11,26 ± 0,27	11,27 ± 0,24	11,07 ± 0,09	11,08 ± 0,11	p _K =0,84 p ₁ =0,17 p ₁₋₂ =0,19	p _K =0,28 p ₂ =0,82	p _K =0,64 p ₃ <0,0001 p ₃₋₄ =0,006	p _K =0,14 p ₄ =0,07	p _K =0,02 p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _K =0,15 p ₆ <0,0001
		2	12,35 ± 0,16	12,03 ± 0,18	12,58 ± 0,15	11,86 ± 0,21	13,24 ± 0,12	11,94 ± 0,12						
ПТІ,%	82,53 ± 2,48	1	112,46 ± 3,47	112,30 ± 3,58	116,31 ± 3,48	116,28 ± 3,73	122,03 ± 4,11	121,76 ± 4,24	p _K =0,002 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _K <0,0001 p ₂ =0,28	p _K =0,0002 p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _K <0,0001 p ₄ =0,13	p _K , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _K <0,0001 p ₆ =0,13
		2	93,40 ± 2,21	107,49 ± 2,69	95,16 ± 2,12	109,32 ± 2,55	98,43 ± 2,29	114,16 ± 2,53						
Фібрино- ген, г/л	2,87 ± 0,24	1	3,76 ± 0,09	3,71 ± 0,07	4,28 ± 0,16	4,25 ± 0,18	4,62 ± 0,21	4,63 ± 0,23	p _K =0,82 p ₁ <0,0001 p ₁₋₂ =0,04	p _K =0,14 p ₂ <0,0001	p _K =0,68 p ₃ <0,0001 p ₃₋₄ =0,002	p _K =0,02 p ₄ =0,001	p _K =0,53 p ₅ <0,0001 p ₅₋₆ =0,03	p _K =0,01 p ₆ =0,02
		2	2,93 ± 0,14	3,24 ± 0,06	2,98 ± 0,13	3,54 ± 0,12	3,06 ± 0,19	3,81 ± 0,28						

Продовження таблиці 5.7

ПАПГ, хв	17,02 ± 0,52	1	19,25 ± 0,39	19,21 ± 0,46	22,43 ± 0,74	21,38 ± 0,69	24,68 ± 0,66	24,37 ± 0,58	$p_k=0,72$ $p_1=0,001$ $p_{1-2}=0,03$	$p_k=0,02$ $p_2=0,31$	$p_k=0,21$ $p_3<0,0001$ $p_{3-4}=0,04$	$p_k=0,0002$ $p_4=0,05$	$p_k=0,03$ $p_5<0,0001$ $p_{5-6}=0,0003$	$p_k<0,0001$ $p_6=0,0004$
		2	17,26 ± 0,44	18,59 ± 0,41	18,11 ± 0,69	19,76 ± 0,45	18,72 ± 0,54	21,52 ± 0,47						
Час рекальци- фікації плазми, с	88,70 ± 3,18	1	82,39 ± 2,47	82,32 ± 2,54	78,46 ± 1,66	78,47 ± 1,78	71,43 ± 1,59	71,52 ± 1,49	$p_k=0,70$ $p_1=0,14$ $p_{1-2}=0,45$	$p_k=0,33$ $p_2=0,46$	$p_k=0,30$ $p_3=0,001$ $p_{3-4}=0,02$	$p_k=0,03$ $p_4=0,22$	$p_k=0,15$ $p_5<0,0001$ $p_{5-6}=0,006$	$p_k=0,002$ $p_6=0,008$
		2	87,26 ± 2,15	84,86 ± 2,37	85,23 ± 1,18	81,16 ± 1,26	83,62 ± 1,55	77,36 ± 1,51						
Активність анти- тромбіну III,%	95,46 ± 2,25	1	86,33 ± 1,39	86,29 ± 1,43	80,12 ± 1,29	80,08 ± 1,21	74,31 ± 1,55	74,33 ± 1,57	$p_k=0,67$ $p_1=0,0004$ $p_{1-2}=0,03$	$p_k=0,03$ $p_2=0,15$	$p_k=0,33$ p_3, p_{3-4} $<0,0001$	$p_k=0,0005$ $p_4=0,0007$	$p_k=0,006$ $p_5<0,0001$ $p_{5-6}=0,0001$	$p_k<0,0001$ $p_6=0,002$
		2	94,29 ± 1,57	89,31 ± 1,52	92,85 ± 1,48	86,15 ± 1,17	88,26 ± 1,17	81,09 ± 1,26						
Примітка. 1,2 – показники у вагітних до та після лікування; p_k – різниця між величинами показників в порівнянні з групою контролю; $p_{1,2,3,4,5,6}$ – різниця з показником до лікування; p_{1-2} – різниця між величинами показників в порівнянні з ПА групою; p_{3-4} – різниця між величинами показників в порівнянні з ПВ групою; p_{5-6} – різниця між величинами показників в порівнянні з ПС групою; ОЖ I ст. – ожиріння I ступеня; ОЖ II ст. – ожиріння II ступеня.														

Аналізуючи показника СФА у динаміці лікування у вагітних з НАСГ встановлено: СФА достовірно підвищилась у вагітних ІА групи на 9,1 % ($p < 0,0001$) проти 5,5 % ($p = 0,03$) серед жінок ІА групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,0007$).

Більш помітні зміни зафіксовані у групах обстежених вагітних з ожирінням I та II ступенів: у ІВ групі СФА зросла на 17,1 % ($p < 0,0001$) проти 11,5 % ($p < 0,0001$) серед вагітних ІВ групи, а у ІС даний показник підвищився на 23,0 % ($p < 0,0001$) проти 17,2 % ІС групи ($p < 0,0001$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$).

Одночасно із СФА на фоні призначеного лікування ми спостерігали підвищення ФФА. Так, після проведеної терапії ФФА у ІА групі достовірно зросла на 19,1 % ($p < 0,0001$) проти 11,3 % ($p < 0,0001$) ІА групи, у ІВ групі – на 41,6 % ($p < 0,0001$) проти 29,9 % ($p < 0,0001$), а у ІС групі – на 51,7 % ($p < 0,0001$) проти 42,8 % ($p < 0,0001$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$).

При аналізі коагуляційного гемостазу спостерігалась позитивна динаміка щодо показників ПТЧ та ПТІ у процесі лікування в усіх групах вагітних. Так, ПТЧ достовірно підвищився у ІА групі – на 3,7 % ($p = 0,17$) проти 0,6 % ІА групи ($p = 0,82$) із статистично недостовірною міжгруповою різницею ($p = 0,19$), у ІВ групі – на 10,5 % ($p < 0,0001$) проти 5 % ІВ групи ($p = 0,07$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,006$), у ІС – на 16,4 % ($p < 0,0001$) проти 7,3 % ІС групи ($p < 0,001$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$). Рівень ПТІ вірогідно знизився після проведеного курсу терапії у всіх підгрупах основної групи: у ІА групі – на 17 % ($p < 0,0001$), у ІВ групі – на 18,2 % ($p < 0,0001$), а у ІС групі – на 19,4 % ($p < 0,0001$). У групі порівняння спостерігалась лише тенденція до зниження даного показника ($p > 0,05$).

Виявлена також позитивна динаміка щодо рівня фібриногену крові, однак ефективнішою була терапія з включенням вітаміну Е, УДХК та L-карнітину.

Після закінчення курсу призначеного лікування рівень фібриногену достовірно знизився у всіх жінок основної групи: у ІА групі – у 1,28 рази ($p < 0,0001$) проти 1,14 рази ($p < 0,0001$) ІА групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,04$), у ІВ групі – у 1,43 рази ($p < 0,0001$) проти 1,20 рази ($p = 0,001$) ІВ групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,002$), у ІС групі – у 1,50 рази ($p < 0,0001$) проти 1,21 рази ($p = 0,02$) ІС групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,03$). Потенційна активність плазміногену достовірно знизилась у всіх групах обстежених вагітних: у ІА групі – у 1,11 рази ($p = 0,001$) проти 1,03 рази ($p = 0,31$) серед жінок ІА групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,03$), у ІВ – у 1,23 рази ($p < 0,0001$) проти 1,08 рази ($p = 0,05$) ІВ групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,04$), у ІС – у 1,31 рази ($p < 0,0001$) проти 1,13 рази ($p = 0,0004$) ІС групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,0003$). Як свідчать наведені дані, застосована базисна терапія володіє корегувальним потенціалом – вірогідно підвищує час рекальцифікації плазми та активність антитромбіну ІІІ, однак навіть після курсу лікування їх рівень все ще залишався нижчим, ніж у контрольній групі. Зокрема, додаткове призначення комплексу вітаміну Е, УДХК та L-карнітину дозволило значно підвищити дані показники. Час рекальцифікації плазми достовірно підвищився в обох групах після проведеної терапії: у ІА групі – на 5,9 % ($p = 0,14$) проти 2,8 % ($p = 0,46$) у ІА групі із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,45$), у ІВ групі – на 7,3 % ($p = 0,001$) проти 4,6 % ($p = 0,22$) ІВ групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,02$), у ІС групі – на 17,1 % ($p < 0,0001$) проти 8,1 % ($p = 0,008$) ІС групи із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,006$). Призначення комплексного лікування значно підвищило активність антитромбіну ІІІ у вагітних з НАСГ: у ІА групі – на 9,2 % ($p = 0,0004$) проти 3,4 % серед вагітних ІА групи ($p = 0,15$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,03$), у ІВ групі – на 15,8 % ($p < 0,0001$) проти 7,5 % ($p = 0,0007$) ІВ групи із статистично достовірною міжгруповою

різницею ($p < 0,0001$), а у ІС групі – на 18,7% ($p < 0,0001$) проти 9,0 % ІС групи ($p = 0,002$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,0001$).

Важливим етапом дослідження було проаналізувати терапевтичну ефективність запропонованого комплексного лікування для нормалізації рівня адипоцитокінів у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння (табл. 5.8).

Аналізуючи показники лептину після курсу проведеної медикаментозної терапії у вагітних з НАСГ встановлено: у ІА групі рівень даного показника вірогідно зменшився на 28,4 % ($p < 0,0001$) проти 8,9 % серед жінок ІА групи ($p = 0,07$), у ІВ групі – на 41,9 % ($p < 0,0001$) проти 20,2 % ІВ групи ($p = 0,006$), а у ІС групі – на 57,5 % проти 19,5 % ІС групи ($p < 0,0001$) з вірогідною міжгруповою різницею показника ($p = 0,001$, $p < 0,0001$).

Первинно знижений адипонектин достовірно підвищився у всіх групах вагітних: у ІА групі – на 28,4 % ($p < 0,0001$) проти 5,4 % ІА групи ($p = 0,43$), у ІВ групі – на 36,4 % ($p < 0,0001$) проти 11,8 % серед вагітних ІВ групи ($p = 0,006$), у ІС групі – на 39,9 % ($p < 0,0001$) проти 12,2 % ІС групи ($p = 0,002$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p = 0,001$, $p < 0,0001$).

Позитивна динаміка під впливом даної терапії у вагітних з НАСГ та НадМТ і ожирінням спостерігалась і щодо рівня резистину, однак найефективнішою виявилась комбінація із застосуванням вітаміну Е, УДХК та L-карнітину. У всіх групах порівняння на фоні призначеної терапії спостерігалось достовірне зниження вмісту резистину ($p < 0,05$). Вірогідне зниження даного показника виявлене в усіх підгрупах основної групи: у ІА групі – на 12,7 % ($p < 0,0001$), у ІВ групі – на 27,1 % ($p < 0,0001$), у ІС групі – на 30,1 % ($p < 0,0001$) з достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$). Аналогічні зміни спостерігали щодо лептинорезистентності. Так, у ІА групі даний показник зменшився на 9,1 % ($p < 0,0001$) проти 2,7 % серед жінок ІА групи ($p = 0,06$), у ІВ групі – на 27,4 % ($p < 0,0001$) проти 9,4 % серед ІВ групи ($p < 0,0001$), у ІС групі – на 26,9 % ($p < 0,0001$) проти 11,4 % ІС групи ($p < 0,001$) з достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$).

Таблиця 5.8 – Динаміка показників лептину, адипонектину, резистину у вагітних з НАСГ в поєднанні з НадМТ та ожирінням різного ступеня під впливом запропонованої комплексної терапії ($M \pm m$)

Показник	Група контролю (n=30)	НАСГ + НадМТ		НАСГ+ ОЖ I ст.		НАСГ+ ОЖ II ст.		p	p	p	p	p	p	
		IA (n=26)	IIA (n=23)	IB (n=48)	IIB (n=25)	IC (n=24)	IIC (n=21)							
Лептин, нг/мл	8,51 ± 0,33	1	15,46 ± 0,57	15,51 ± 0,69	22,87 ± 1,17	22,91 ± 1,21	54,91 ± 1,28	54,94 ± 1,26	p _к , p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₂ =0,07	p _к , p ₃ <0,0001 p ₃₋₄ =0,001	p _к <0,0001 p ₄ =0,006	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к , p ₆ <0,0001
		2	11,08 ± 0,36	14,13 ± 0,27	13,29 ± 1,02	18,29 ± 1,06	23,35 ± 1,37	44,28 ± 1,43						
Адипонектин, нг/мл	7,99 ± 0,26	1	4,91 ± 0,23	4,96 ± 0,22	3,73 ± 0,05	3,75 ± 0,08	2,78 ± 0,09	2,82 ± 0,08	p _к =0,02 p ₁ <0,0001 p ₁₋₂ =0,001	p _к <0,0001 p ₂ =0,43	p _к , p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _к , p ₄ <0,0001	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,002
		2	6,87 ± 0,39	5,24 ± 0,28	5,86 ± 0,18	4,25 ± 0,13	4,63 ± 0,11	3,21 ± 0,09						
Резистин, нг/мл	4,69 ± 0,11	1	5,44 ± 0,07	5,43 ± 0,09	7,59 ± 0,09	7,62 ± 0,13	9,05 ± 0,17	9,02 ± 0,19	p _к =0,63 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₂ =0,14	p _к , p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _к , p ₄ <0,0001	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к <0,0001 p ₆ =0,07
		2	4,75 ± 0,06	5,25 ± 0,08	5,54 ± 0,07	7,08 ± 0,08	6,34 ± 0,12	8,55 ± 0,17						
Лептино-резистентність у.од.	7,03 ± 0,05	1	7,94 ± 0,04	7,99 ± 0,06	11,36 ± 0,06	11,34 ± 0,05	12,38 ± 0,09	12,43 ± 0,07	p _к =0,006 p ₁ , p ₁₋₂ <0,0001	p _к <0,0001 p ₂ =0,06	p _к , p ₃ , p ₃₋₄ <0,0001	p _к , p ₄ <0,0001	p _к , p ₅ , p ₅₋₆ <0,0001	p _к , p ₆ <0,0001
		2	7,23 ± 0,05	7,78 ± 0,04	8,25 ± 0,07	10,28 ± 0,06	9,05 ± 0,08	11,02 ± 0,08						

Примітка. 1,2 – показники у вагітних до та після лікування; p_к – різниця між величинами показників в порівнянні з групою контролю; p_{1,2,3,4,5,6} – різниця з показником до лікування; p₁₋₂ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІА групою; p₃₋₄ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІВ групою; p₅₋₆ – різниця між величинами показників в порівнянні з ІС групою; ОЖ I ст.– ожиріння I ступеня; ОЖ II ст. – ожиріння II ступеня.

5.3 Вплив на перебіг вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у жінок із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння різного ступеня, запропонованої комплексної терапії

Клінічний перебіг вагітності у жінок усіх обстежених груп мав певні особливості, що наведено в табл. 5.9.

Таблиця 5.9 – Частота ускладнень вагітності в I та II триместрах у жінок обстежених груп

Ускладнення вагітності	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n = 98)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Загроза раннього самовільного викидня	1 (3,3 %)	18 (26,1 %)	13 (13,2 %)	$P_{1-к}=0,04$ $P_{2-к}=0,17$ $P_{1-2}=0,04$
Ранній токсикоз	3 (10,0 %)	27 (39,1 %)	22 (22,4 %)	$P_{1-к}=0,02$ $P_{2-к}=0,16$ $P_{1-2}=0,02$
Загроза пізнього викидня	2 (6,6 %)	16 (23,1 %)	10 (10,2 %)	$P_{1-к}=0,16$ $P_{2-к}=0,27$ $P_{1-2}=0,03$
Істміко-цервікальна недостатність	-	15 (14,4 %)	7 (7,1 %)	$P_{1-к}=0,06$ $P_{2-к}=0,28$ $P_{1-2}=0,001$
Гестаційні набряки	3 (10,0 %)	23 (33,3 %)	15 (15,3 %)	$P_{1-к}=0,03$ $P_{2-к}=0,47$ $P_{1-2}=0,007$
Гестаційна гіпертензія	-	19 (27,6 %)	11 (11,2 %)	$P_{1-к}=0,04$ $P_{2-к}=0,16$ $P_{1-2}=0,009$
Гестаційний пієлонефрит	1 (3,3 %)	8 (11,5 %)	5 (5,1 %)	$P_{1-к}=0,22$ $P_{2-к}=0,69$ $P_{1-2}=0,13$
Примітка. $p_{1-к}$ – відмінності між жінками групи порівняння і контрольної групи; $p_{2-к}$ – відмінності між жінками основної групи та контрольної групи; p_{1-2} – відмінності між пацієнтками основної групи та групи порівняння; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.				

Зауважимо, що серед пацієнок контрольної групи ускладнений перебіг вагітності виявляли в поодиноких випадках, тоді як у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ і ожиріння вказані ускладнення фіксувались достовірно частіше ($p < 0,05$).

У динаміці лікування частота невиношування у жінок з НАСГ та ожирінням, що отримували запроповану комплексну терапію, зменшилась достовірно у порівнянні з групою порівняння ($p < 0,05$). Так, загроза раннього викидня у вагітних основної групи становила 13,2 % проти 26,1 % групи порівняння ($p = 0,04$), загроза пізнього викидня – 10,2 % проти 23,1 % ($p = 0,03$), а істміко-цервікальна недостатність виявлена у 7,1 % жінок основної групи, що у двічі менша за показник серед вагітних групи порівняння ($p = 0,001$).

Клінічні прояви раннього токсикозу у вагітних основної групи проявлялися незначною нудотою, загальною слабкістю та порушенням апетиту у 22,4 % проти 39,1 % жінок групи порівняння ($p = 0,02$). Під впливом метаболічного та мембранопротективного ефектів запропонованого лікування нам вдалося знизити частоту розвитку гестаційних набряків вдвічі у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння, що запобігало запуску патогенетичних механізмів прееклампсії ($p = 0,007$) (табл. 5.10).

Аналізуючи перебіг II половини вагітності у жінок з НАСГ та НадМТ і ожирінням на тлі прийому комплексної терапії було встановлено, що загроза передчасних пологів виникала у пацієнок основної групи у двічі менше – 17 (17,3 %) проти 24 (34,7 %) жінок групи порівняння, що підкреслює ефективність призначеного комплексу у покращенні експресії антиапоптичних сигнальних шляхів ($p = 0,01$). Аналогічно, передчасний розрив плодових оболонок виявлений у 14 (14,2 %) пацієнок основної групи проти 23 (33,3 %) жінок групи порівняння ($p = 0,005$). Під впливом запропонованого лікування вдалося суттєво знизити показники маловоддя (6,1 %) та багатоводдя (10,2 %), що достовірно у 4,1 та 3,4 раза менше, ніж у групі порівняння ($p = 0,002$, $p = 0,0003$).

Таблиця 5.10 – Частота ускладнень перебігу вагітності II половині у жінок з НАСГ на НадМТ і ожирінням на тлі застосування комплексної терапії

Ускладнення вагітності	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n=98)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Загроза передчасних пологів	1 (3,3 %)	24 (34,7 %)	17 (17,3 %)	$p_{1-к}=0,02$ $p_{2-к}=0,10$ $p_{1-2}=0,01$
Дисфункція плаценти	2 (6,6 %)	29 (42,0 %)	9 (9,1 %)	$p_{1-к}=0,01$ $p_{2-к}=0,56$ $p_{1-2}<0,0001$
Затримка росту плода	1 (3,3 %)	9 (20,2 %)	4 (4,1 %)	$p_{1-к}=0,18$ $p_{2-к}=0,86$ $p_{1-2}=0,04$
Помірна преєклампсія	2 (6,6 %)	21 (30,4 %)	11 (11,2 %)	$p_{1-к}=0,03$ $p_{2-к}=0,48$ $p_{1-2}=0,003$
Важка преєклампсія	1 (3,3 %)	4 (5,7 %)	3 (3,1 %)	$p_{1-к}=0,11$ $p_{2-к}=0,94$ $p_{1-2}=0,39$
Маловоддя	2 (6,6 %)	17 (24,6 %)	6 (6,1 %)	$p_{1-к}=0,07$ $p_{2-к}=0,91$ $p_{1-2}=0,002$
Багатоводдя	3 (10 %)	24 (34,7 %)	10 (10,2 %)	$p_{1-к}=0,03$ $p_{2-к}=0,97$ $p_{1-2}=0,0003$
Передчасний розрив плодових оболонок	2 (6,6 %)	23 (33,3 %)	14 (14,2 %)	$p_{1-к}=0,02$ $p_{2-к}=0,29$ $p_{1-2}=0,005$
Примітка. $p_{1-к}$ – відмінності між жінками групи порівняння і контрольної групи; $p_{2-к}$ – відмінності між жінками основної групи та контрольної групи; p_{1-2} – відмінності між пацієнтками основної групи та групи порівняння; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.				

Застосована нами програма ведення, прогнозування і лікування, що включала вітамін Е, УДХК та L-карнітин, попередила розвиток таких акушерських і перинатальних ускладнень як фетоплацентарна недостатність, СЗРП, преєклампсія, передчасні пологи та післяпологова кровотеча.

Частота випадків помірної прееклампсії знизилась до 11 (11,2 %) пацієток із НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння проти 21 (30,4 %) вагітної, що отримували базисну терапію ($p=0,003$). Водночас, серед жінок основної групи спостерігали лише 3 (3,1 %) випадки важкої прееклампсії проти 4 (5,7 %) серед жінок групи порівняння. Усі вагітні перебували під ретельним спостереженням та отримували лікування згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді” МОЗ України № 151 від 24 січня 2022 року.

Під впливом запропонованого лікування вдалося суттєво знизити показники маловоддя (6,1 %) та багатоводдя (10,2 %), що достовірно у 4,1 та 3,4 рази менше, ніж у групі порівняння ($p=0,002$, $p=0,0003$).

Застосована нами програма ведення, прогнозування і лікування, що включала вітамін Е, УДХК та L-карнітин, попередила розвиток таких акушерських і перинатальних ускладнень як фетоплацентарна недостатність, СЗРП, прееклампсія, передчасні пологи та післяпологова кровотеча. Частота випадків помірної прееклампсії знизилась до 11 (11,2 %) пацієток із НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння проти 21 (30,4 %) вагітної, що отримували базисну терапію ($p=0,003$). Водночас, серед жінок основної групи спостерігали лише 3 (3,1 %) випадки важкої прееклампсії проти 4 (5,7 %) серед жінок групи порівняння. Усі вагітні перебували під ретельним спостереженням та отримували лікування згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді” МОЗ України № 151 від 24 січня 2022 року.

Завдяки застосуванню запропонованої програми лікування досягнуто усунення ендотеліальної дисфункції у вагітних з НАСГ та ожирінням, що сприяло зменшенню випадків дисфункції плаценти та затримки росту плода шляхом нормалізації метаболічної, транспортної та трофічної функцій

плаценти. Так, у жінок основної групи дисфункція плаценти спостерігалась у 9 (9,1 %) випадках проти 29 (42,0 %) групи порівняння ($p < 0,0001$), а затримка росту плода – у 4 (4,1 %) проти 9 (20,2 %) випадків групи порівняння ($p = 0,04$).

Комплексна оцінка стану плода та плаценти проводилась на тлі проведеного комплексного лікування шляхом аналізу результатів ультразвукового дослідження з визначенням фетометрії, кількості амніотичної рідини, плацентографії, доплерометрії та біофізичного профілю плода.

Проведено оцінку стану матково-плацентарно-плодового кровообігу шляхом проведення доплерометрії в маткових артеріях, артеріях пуповини та басейні середньої мозкової артерії плода (табл. 5.11).

Доплерометрія швидкості кровотоку досліджуваних артеріях серед вагітних основної групи не виявляла патологічних змін мікроциркуляції. Одно-, дво- та багатократне обвиття пуповини навколо шиї плода діагностовано у 8 (8,1%) випадків серед жінок основної групи, що у 3,4 раза менше від показника серед пацієнток групи порівняння, що отримували базисну терапію ($p = 0,001$).

Проаналізувавши отримані дані доплерометричного обстеження можна зробити висновок, що у системі «мати-плацента-плід» основної групи вагітних із НАСГ та ожирінням, які отримували комплексну терапію, не виявлено суттєвих порушень кровотоку. Під час проведення функціональних тестів оцінки стану плода серед вагітних основної групи отримані результати вказували на задовільний стан плода. Базальна частота серцевих скорочень становила $(137,64 \pm 3,1)$ уд/хв., варіабельність та амплітуда миттєвих осциляцій були задовільними, а децелерацій не було виявлено, що достовірно не відрізняється від групи контролю та вказує на відсутність порушень функціонального стану плода. Оцінка біофізичного профілю плода у вагітних з НАСГ та НадМТ і ожирінням різного ступеня на тлі прийому комплексної терапії становила $(8,98 \pm 0,54)$ балів.

Таблиця 5.11 – Зміни показників плодового кровообігу у вагітних досліджуваних груп на тлі запропонованого комплексного лікування

Досліджувані судини	Показники кровообігу	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n=98)	p
Маткова артерія	ПІ	1,10 ± 0,04	1,19 ± 0,01	0,98 ± 0,06	p _{1-к} =0,03 p _{2-к} =0,91 p ₁₋₂ <0,0001
	ІР	0,44 ± 0,03	0,58 ± 0,07	0,45 ± 0,04	p _{1-к} =0,07 p _{2-к} =0,84 p ₁₋₂ =0,10
	С/Д	1,64 ± 0,08	3,06 ± 0,12	1,73 ± 0,11	p _{1-к} <0,0001 p _{2-к} =0,50 p ₁₋₂ <0,0001
Артерія пуповини	ПІ	0,96 ± 0,05	1,28 ± 0,02	1,12 ± 0,06	p _{1-к} <0,0001 p _{2-к} =0,04 p ₁₋₂ =0,01
	ІР	0,55 ± 0,07	0,73 ± 0,04	0,59 ± 0,05	p _{1-к} =0,02 p _{2-к} =0,64 p ₁₋₂ =0,03
	С/Д	2,88 ± 0,09	3,08 ± 0,02	2,91 ± 0,08	p _{1-к} =0,03 p _{2-к} =0,80 p ₁₋₂ =0,04
Басейн СМА	ПІ	2,16 ± 0,14	1,58 ± 0,02	1,84 ± 0,12	p _{1-к} <0,0001 p _{2-к} =0,09 p ₁₋₂ =0,03
	ІР	0,70 ± 0,05	0,82 ± 0,05	0,74 ± 0,07	p _{1-к} =0,09 p _{2-к} =0,64 p ₁₋₂ =0,35
	С/Д	2,33 ± 0,12	3,05 ± 0,03	2,41 ± 0,09	p _{1-к} <0,0001 p _{2-к} =0,59 p ₁₋₂ <0,0001
ЦПС		2,25 ± 0,05	1,23 ± 0,07	1,64 ± 0,06	p _{1-к} , p _{2-к} , p ₁₋₂ <0,0001
Примітка. p _{1-к} – відмінності між жінками групи порівняння і контрольної групи; p _{2-к} – відмінності між жінками основної групи та контрольної групи; p ₁₋₂ – відмінності між пацієнтками основної групи та групи порівняння; ПІ – пульсаційний індекс; ІР – індекс резистентності; С/Д – систоло-діастолічне співвідношення; СМА – середньомозкова артерія; ЦПС – церебро-плацентарне співвідношення.					

Отже, наведені результати свідчать, що призначення запропонованої програми терапії у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ і ожиріння попереджує

формування патогенетичних ланок ендотеліальної дисфункції та запобігає виникненню ряду акушерських і перинатальних ускладнень.

Аналіз перебігу пологів у жінок з НАСГ на тлі ожиріння, що отримували запропонований комплекс лікування, показав достовірне зниження частоти акушерських ускладнень (табл. 5.12). Зокрема, частка передчасних пологів достовірно зменшилась у роділь основної групи порівняно з пацієнтками групи порівняння – 6,1 % проти 15,9 % ($p=0,04$).

Таблиця 5.12 – Частота виникнення ускладнень пологів у роділь з НАСГ та НадМТ і ожирінням на тлі комплексної терапії, n (%)

Ускладнення	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n=98)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Передчасні пологи	2 (6,6 %)	11 (15,9 %)	6 (6,1 %)	$p_{1-к}=0,23$ $p_{2-к}=0,91$ $p_{1-2}=0,04$
Індукція пологової діяльності	3 (10,0 %)	19 (27,5 %)	11 (11,2 %)	$p_{1-к}=0,08$ $p_{2-к}=0,85$ $p_{1-2}=0,009$
Первинна слабкість пологової діяльності	1 (3,3 %)	13 (18,8 %)	7 (7,1 %)	$p_{1-к}=0,08$ $p_{2-к}=0,46$ $p_{1-2}=0,03$
Вторинна слабкість пологової діяльності	-	5 (7,2 %)	2 (2,0 %)	$p_{1-к}=0,27$ $p_{2-к}=0,77$ $p_{1-2}=0,12$
Клінічно вузький таз	-	8 (11,5 %)	5 (5,1 %)	$p_{1-к}=0,04$ $p_{2-к}=0,39$ $p_{1-2}=0,04$
Післяпологова кровотеча	1 (3,3 %)	9 (13,0 %)	4 (4,1 %)	$p_{1-к}=0,18$ $p_{2-к}=0,85$ $p_{1-2}=0,04$
Примітка. $p_{1-к}$ – відмінності між жінками групи порівняння і контрольної групи; $p_{2-к}$ – відмінності між жінками основної групи та контрольної групи; p_{1-2} – відмінності між пацієнтками основної групи та групи порівняння; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.				

Первинна слабкість пологової діяльності діагностована у 7 (7,1 %) жінок основної групи та у 13 (18,8 %) пацієток групи порівняння ($p=0,03$), а вторинна слабкість пологової діяльності – у 2 (2,0 %) проти 5 (7,2 %) випадків ($p=0,12$). Клінічна невідповідність між голівкою плода та тазом матері спостерігалась у 5 (5,1 %) роділь основної групи проти 8 (11,5 %) жінок групи порівняння ($p=0,04$), а післяпологова кровотеча виявлена у 4 (4,1 %) породіль, що отримували запропоновану нами терапію, проти 9 (13,0 %) пацієток на тлі прийому базисної терапії ($p=0,04$).

При порівнянні об'ємів крововтрати під час пологів через природні пологові шляхи нами виявлена тенденція до зменшення ступеня крововтрати у породіль, які приймали запропоновану комплексну програму лікування (рис. 5.1). Так, у IA групі середній об'єм крововтрати склав ($252,92 \pm 13,51$) мл, що у 1,26 раза менше за показник IIА групи ($p<0,0001$), у IB групі – ($309,80 \pm 8,24$) мл, що у 1,08 раза менше від IIВ групи ($p=0,04$), а у IC групі – ($335,90 \pm 7,63$) мл, що у 1,14 раза був нижчий від показника ІІС групи ($p=0,005$).

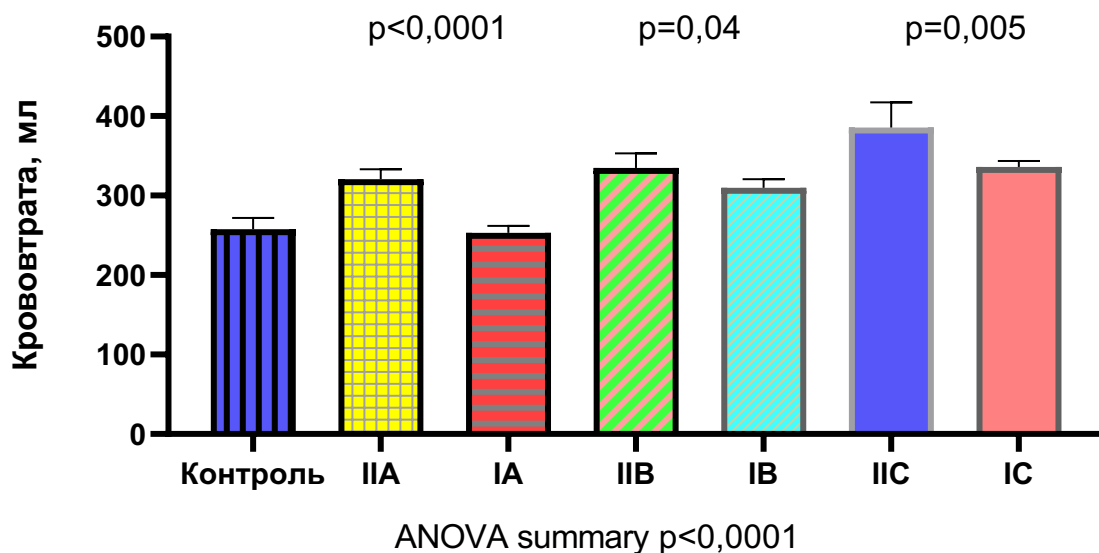


Рисунок 5.1 – Boxplot графік оцінки об'єму крововтрати серед жінок групи порівняння, основної груп та контролю, $M+95\%CI$

На відміну від пацієток, що отримували базисну терапію, нами виявлено, що частота проведення лікарських втручань зменшилась у жінок

основної групи на тлі прийому комплексного лікування (табл. 5.13). Зокрема, відсоток ургентного родорозрішення шляхом кесарського розтину у вагітних з НАСГ та ожирінням на тлі запропонованої програми лікування дещо менший в порівнянні з жінками, що отримували базисну терапію ($p=0,007$). Показаннями до проведення ургентного кесарського розтину серед жінок основної групи були 3 діагностовані випадки важкої прееклампсії, 5 – клінічно вузького тазу та 7 виявлених дистресів плода.

Таблиця 5.13 – Частота проведення лікарських втручань у роділь з НАСГ та НадМТ і ожирінням на тлі запропонованої комплексної терапії, n (%)

Ускладнення	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n=98)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Амніотомія	3 (10,0 %)	15 (21,7 %)	15 (15,3 %)	$p_{1-к}=0,19$ $p_{2-к}=0,48$ $p_{1-2}=0,27$
Епідуральна аналгезія	7 (23,3 %)	27 (39,1 %)	26 (26,5 %)	$p_{1-к}=0,15$ $p_{2-к}=0,72$ $p_{1-2}=0,08$
Кесарів розтин	1 (3,3 %)	23 (33,3 %)	15 (15,3 %)	$p_{1-к}=0,02$ $p_{2-к}=0,13$ $p_{1-2}=0,007$
Вакуум-екстракція плода	-	4 (5,8 %)	1 (2,0 %)	$p_{1-к}=0,34$ $p_{2-к}=0,96$ $p_{1-2}=0,11$
Ручне відділення та видалення посліду	-	3 (4,3 %)	1 (1,0 %)	$p_{1-к}=0,44$ $p_{2-к}=0,96$ $p_{1-2}=0,20$
Інструментальна ревізія стінок порожнини матки	1 (3,3 %)	6 (8,7 %)	2 (2,1 %)	$p_{1-к}=0,19$ $p_{2-к}=0,68$ $p_{1-2}=0,07$
Примітка. $p_{1-к}$ – відмінності між жінками групи порівняння і контрольною групою; $p_{2-к}$ – відмінності між жінками основної групи та контрольною групою; p_{1-2} – відмінності між пацієнтками основної групи та групи порівняння; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.				

Серед роділь основної групи лише 1 випадок вагінальних інструментальних пологів був виявлений. У післяпологовому періоді було проведено ручне відділення плаценти з приводу щільного прикріплення плаценти 1 пацієнтці основної групи. Інструментальна ревізія стінок порожнини матки проводилась з приводу діагностованої післяпологової кровотечі у 2 випадках.

При оцінці стану новонароджених від матерів з НАСГ на тлі НадМТ і ожиріння, які отримували рекомендований комплекс лікування було виявлено, що всього народилося 98 дітей, з них недоношених – 6 (6,1 %), що достовірно не відрізнявся від групи контролю (табл. 5.14). Слід зазначити, що частота дистресу плода виявлена у 7 (7,1%) дітей основної групи, що у 2,2 раза менше від даних у групі порівняння (21,7 %), яким проводилась загальноприйнята протокольна терапія ($p=0,009$).

Таблиця 5.14 – Частота розвитку перинатальних ускладнень у вагітних з НАСГ та НадМТ і ожирінням різного ступеня на тлі запропонованої терапії, n(%)

Перинатальні ускладнення	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=69)	Основна група (n=98)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Дистрес плода	1 (3,3 %)	15 (21,7 %)	7 (7,1 %)	$p_{1-к}=0,06$ $p_{2-к}=0,46$ $p_{1-2}=0,009$
Макросомія плода	1 (3,3 %)	19 (27,5 %)	8 (8,2 %)	$p_{1-к}=0,03$ $p_{2-к}=0,38$ $p_{1-2}=0,002$
Мала маса до терміну гестації	1 (3,3 %)	18 (26,1 %)	6 (6,1 %)	$p_{1-к}=0,04$ $p_{2-к}=0,56$ $p_{1-2}=0,001$
Примітка. $p_{1-к}$ – відмінності між жінками групи порівняння і контрольної групи; $p_{2-к}$ – відмінності між жінками основної групи та контрольної групи; p_{1-2} – відмінності між пацієнтками основної групи та групи порівняння; % – відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.				

Макросомія плода виявлена у 8 (8,2 %) осіб основної групи проти 19 (27,5 %) дітей групи порівняння ($p=0,002$). Малу масу до терміну гестації

спостерігали лише у 6 (6,1 %) новонароджених серед вагітних, що отримували запропонований нами комплекс лікування, що у 2,3 разів менше від показника серед жінок, що приймали протокольну базисну терапію ($p=0,001$).

Маса тіла новонароджених від матерів з НАСГ та НадМТ і ожирінням основної групи в середньому становила від 2100 до 4720 ($(3415,4 \pm 68,3)$ г), ріст – $(51,4 \pm 0,9)$ см (рис. 5.2). Маса недоношених дітей у пацієток з НАСГ на тлі ожиріння складала від 1145 до 2470 г ($(1810,5 \pm 35,7)$ г), а ріст відповідав терміну гестації при передчасних пологах.

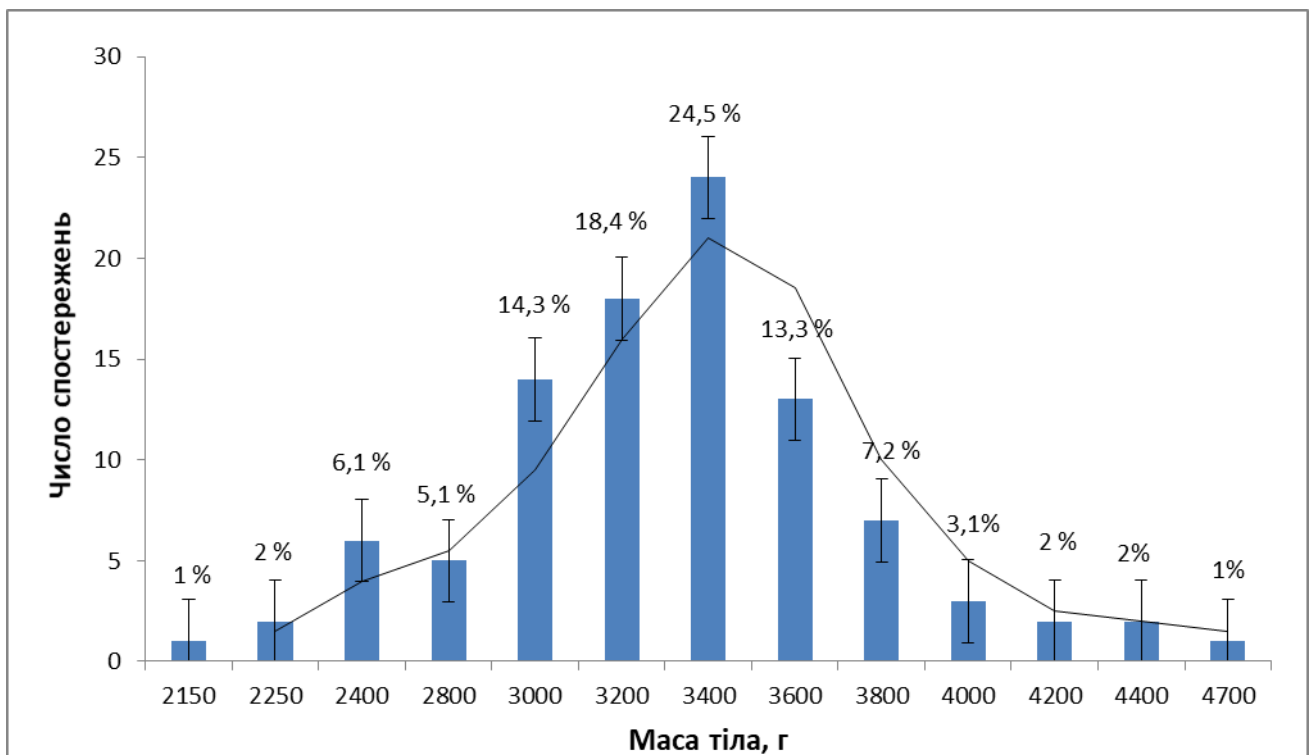


Рисунок 5.2 – Маса новонароджених у жінок з НАСГ та НадМТ і ожирінням основної групи на тлі запропонованої програми лікування, n (%)

Маса новонароджених у породіль основної групи у відсотковому співвідношенні достовірно не відрізнялась від контрольної – $(3280 \pm 55,9)$ г, що свідчить про задовільне функціонування комплексу “мати-плацента-плід” під час вагітності у жінок, хворих на НАСГ та ожиріння, які отримували комплексне лікування у вигляді вітаміну Е, УДХК та L-карнітину.

Резюме. Аналіз та оцінка ефективності запропонованої програми лікування та профілактики розвитку ускладнень у вагітних із НАСГ на тлі НадМТ і ожиріння проведено за результатами співставлення з відповідними даними групи порівняння та здорових вагітних. Встановлено, що у вагітних основної групи достовірно нижча частота розвитку таких ускладнень вагітності, як загроза раннього самовільного викидня (13,2 % проти 26,1 % в групі порівняння, $p=0,04$), ранній токсикоз (22,4 % проти 39,1 %, $p=0,02$), загрозливий пізній викидень (відповідно 10,2 % проти 23,1 %, $p=0,03$), істміко-цервікальна недостатність (7,1 % проти 14,4 %, $p=0,001$), гестаційні набряки (15,3 % проти 33,3 %, $p=0,007$) та гестаційна гіпертензія (11,2 % проти 27,6 %, $p=0,009$).

У другій половині вагітності під впливом запропонованої програми лікування достовірно менше розвивались загроза передчасних пологів (17,3 % проти 34,7 % в групі порівняння, $p=0,01$), дисфункція плаценти (9,1 % проти 42,0 %, $p<0,0001$), затримка росту плода (4,1 % проти 20,2 %, $p=0,04$). Помірну преєклампсію у вагітних основної групи діагностували у 11,2 % проти 30,4 % вагітних групи порівняння, $p=0,003$, а передчасний розрив плодових оболонок відповідно у 14,2 % проти 33,3 %, $p=0,005$.

В пологах на відміну від пацієток групи порівняння серед роділь основної групи відмічено достовірне зниження частоти передчасних пологів (6,1% проти 15,9 %, $p=0,04$), аномалій пологової діяльності (7,1 % проти 18,8 %, $p=0,03$), обструктивних пологів (5,1 % проти 11,5 %, $p=0,04$), дистресу плода (7,1 % проти 21,7 %, $p=0,009$), кесарського розтину (15,3 % проти 33,3 %, $p=0,007$) та післяпологової кровотечі (4,1 % проти 13,0 %, $p=0,04$).

Отриманий клінічний результат можна пояснити тим, що запропонована комплексна терапія попереджує патологічні зміни матково-плацентарної і плодової гемодинаміки, які були спровоковані запальними та метаболічними змінами в печінці внаслідок активності стеатогепатиту та ліпідних порушень. Так, після курсу проведеного комплексного лікування у вагітних з НадМТ наступала повна клінічна ремісія стеатогепатиту, нормалізація розмірів печінки

та біохімічних маркерів (рівня білірубину, трансаміназ, ліпопротеїдів крові, ГГТ, цитокінів та ФНП- α).

У вагітних із ожирінням клінічні прояви стеатогепатиту суттєво знижувались (астено-вегетативний синдром знизився в понад 10 разів, диспепсія у майже 7 разів, гепатомегалія – в 4 рази, прояви холестази – втричі). Одночасно у цих пацієнок відмічено нормалізацію рівня білірубину та трансаміназ, при цьому зберігалась атерогенна дисліпідемія. Суттєво знижувались прояви низькоінтенсивного запального синдрому, про що свідчили зниження рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β – у 2,31 раза, ІЛ-6 – у 1,94 раза та ФНП- α – у 1,56 раза) та підвищення рівня протизапального ІЛ-10 у 1,35 раза. У жінок виявлено нормалізацію коагуляційного гомеостазу шляхом підвищення СФА у 1,25 раза та зниженням фібриногену та ПТІ відповідно у 1,46 та 1,22 разів, що сприяло зменшенню післяпологових кровотеч.

Отриманий клінічний ефект лікування НАСГ у вагітних можна пов'язати з антиоксидантними, протистеатозними та репаративними властивостями використаних медикаментозних засобів.

Завдяки застосуванню запропонованої програми лікування досягнуто усунення ендотеліальної дисфункції у вагітних з НАСГ та ожирінням, що сприяло зменшенню випадків дисфункції плаценти та затримки росту плода шляхом нормалізації метаболічної, транспортної та трофічної функцій плаценти. Так, у жінок основної групи дисфункція плаценти спостерігалась у 9 (9,1 %) випадках проти 29 (42,0 %) групи порівняння ($p < 0,0001$), а затримка росту плода – у 4 (4,1 %) проти 9 (20,2 %) випадків групи порівняння ($p = 0,04$).

Профілактиці акушерських та перинатальних ускладнень сприяло відновлення матково-плацентарно-плодового кровообігу під впливом запропонованого комплексного лікування. Так, у вагітних основної групи відмічено нормалізацію показників кровотоку в МА, АП та басейні СМА плода,

за рахунок чого відмічено зменшення частоти плацентарної дисфункції на 32,9 %, СЗРП на 16,1 % та дистресу плода на 14,6 %.

Отримані гемодинамічні ефекти та нормалізація мікроциркуляції в плаценті досягнуто завдяки L-карнітину, який відновлює ендотеліальну функцію судин та покращує енергетичні процеси та метаболізм в клітинах печінки, серцево-судинної системи та матково-плацентарно-плодового комплексу.

Основні положення даного розділу дисертації висвітлені в наукових публікаціях автора [5, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 97, 99, 100].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними ВООЗ за останні 20 років у жінок репродуктивного віку спостерігається глобальна поширеність надлишкової ваги та ожиріння, що пов'язані з порушенням ліпідного обміну [201]. Атерогенна дисліпідемія та ліпотоксичність служать основним підґрунтям для запуску метаболічних порушень у печінці та в подальшому веде до розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, компонентами якої є стеатоз, неалкогольний стеатогепатит, фіброз та гепатоцелюлярна карцинома [205].

Патогенез НАСГ на тлі НадМТ та його взаємозв'язок з акушерськими та перинатальними ускладненнями залишаються досить складним питанням. До пускових патогенетичних механізмів НАСГ відносяться дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, системне запалення та стеатоз печінки, але їх метаболічний вплив на функціональний стан печінки, клінічний перебіг вагітності та роль у розвитку акушерської патології у вагітних з НадМТ та ожирінням недостатньо вивчені.

За даними досліджень, Бойчук О. Г. (2016), Камінського В. В. (2016), Конькова Д. Г. (2022), Фадєєнко Г. Д. (2016), та Langley-Evans S. (2022) клінічні прояви НАСГ малосимптомні з переважанням астено-вегетативного, диспептичного та больового синдромів, що позитивно корелюють з підвищенням ІМТ та такими вагомими акушерськими ускладненнями, як невиношування вагітності, плацентарна дисфункція, дистрес плода, прееклампсія, синдром затримки росту плода, обструктивні пологи та післяпологова кровотеча [20, 38, 46, 74, 214].

Разом з тим, на сьогоднішній день не розроблено діагностично-прогностичних критеріїв своєчасного прогнозування, ранньої діагностики і лікування вагітних з неалкогольним стеатогепатитом та надлишковою масою тіла і ожирінням з метою попередження акушерських та перинатальних ускладнень.

Вище наведені факти стали обґрунтуванням доцільності та необхідності оптимізації тактики ведення вагітності, лікування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.

Для досягнення поставленої мети виконували такі завдання:

1. Провести ретроспективний аналіз особливостей клінічного перебігу та лабораторно-інструментальних маркерів та виявити основні фактори ризику розвитку порушень, що виникають у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки.
2. Встановити особливості перебігу вагітності, пологів та стану плода у жінок з ожирінням на фоні неалкогольного стеатогепатиту.
3. Дослідити показники ліпідного обміну, біохімічні маркери стеатозу гепатоцитів, цитокіновий профіль, функцію ендотелію, функціональний стан згортальної системи у вагітних з порушенням ліпідного обміну та неалкогольним стеатогепатитом та їх роль у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.
4. Визначити особливості змін маткового-плацентарно-плодового комплексу у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ і ожиріння.
5. Розробити програму ведення вагітності, пологів, лікування та профілактики ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом та порушенням ліпідного обміну на фоні надлишкової маси тіла та ожиріння.

Для вирішення поставлених завдань був проведений ретроспективний клініко-статистичний аналіз 3644 карт історій вагітності та пологів жінок, які обстежувались та лікувались у відділеннях екстрагенітальної патології та патології вагітності і народжували в Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі “Мати і дитина” протягом 2015-2018 років. З них для подальшого аналізу було відібрано 134 карти історій вагітності та пологів жінок із верифікованим діагнозом НАСГ та супутніми ознаками надлишкової маси тіла або ожирінням, що становило 3,67 % від загальної популяції роділь Тернопільської області.

Діагноз НАСГ та ожиріння встановлено згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (2018) WGO Global Guideline Obesity, стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит, МКХ-10», на підставі даних анамнезу, клінічного, інструментального обстеження та біохімічних маркерів [73], а також спираючись на рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [143, 148, 152]. Розподіл вагітних за ступенем ожиріння проводили згідно з класифікацією ВООЗ та розрахункових таблиць, адаптованих для визначення ступеня ожиріння у вагітних жінок, що враховують співвідношення маси тіла, зросту, віку та терміну вагітності [62].

Згідно результатів ретроспективного аналізу у жінок з проявами НАСГ на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння в порівнянні з контрольною групою достовірно частіше відмічали супутню екстрагенітальну патологію, а саме захворювання з боку органів травлення. У цих же пацієнток достовірно частіше фіксували такі фактори ризику НАСГ, як малорухомий спосіб життя (58,9 %), $p < 0,0001$, дієтичні порушення (59,3 %), $p = 0,0001$, спадкову схильність до ожиріння (32,0 %), $p = 0,001$ та тютюнопаління (26,8 %), $p = 0,03$.

Аналіз акушерської патології в анамнезі у обстежених вагітних з НАСГ на тлі НадМТ і ожиріння свідчить про ускладнений перебіг вагітності та пологів порівняно з вагітними контрольної групи. Найбільш загрозливим ускладненням вагітності у жінок з НАСГ на тлі НадМТ і ожиріння у ранні терміни гестації була загроза раннього самовільного викидня, що діагностовані у 36,5% в порівнянні з групою контролю (8,8 %) ($p = 0,001$); загрозу пізнього викидня та загрозу передчасних пологів спостерігали у 29,1 % та 21,6 % випадків на відміну від контрольної групи, у якої ці ускладнення склали 4,4 % та 6,6% ($p = 0,003$, $p = 0,03$). Внаслідок хронічного накопичення вмісту жирів, що

порушує матково-плацентарну гемодинаміку, знижується об'єм кровотоку та збільшуються перинатальні втрати. Плацентарна дисфункція залишається вираженим акушерським ускладненням серед вагітних обстежених клінічних груп, що була діагностованою у 42,3 % жінок проти 13,3 % вагітних у групі контролю ($p < 0,0001$) та супроводжувалась збільшенням випадків затримки росту плода до 22,3 %, дистресу плода до 17,1% та помірної прееклампсії до 20,1 % проти 2,2 % та 4,4 % серед жінок групи контролю ($p = 0,01$, $p = 0,03$, $p = 0,01$).

За даними анамнезу передчасні пологи відбулись у 21,6 % обстежених жінок основної дослідної групи ($p = 0,01$), при цьому відповідно у 15,6 % вагітних попередні пологи протікали як обструктивні ($p = 0,04$), у 18,6 % жінок перебіг пологів ускладнився слабкістю пологової діяльності ($p = 0,03$), у 23,1 % роділь пологи завершилися операцією кесарського розтину ($p = 0,04$), а у 18,6 % випадків – післяпологовою гіпотонічною кровотечею ($p = 0,02$).

На другому етапі в дослідження було включено 167 вагітних, з яких основну I групу склали 98 вагітних з НАСГ та ожирінням, отримували розроблений нами курс комплексної терапії з метою зниження частоти розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, обумовлених НАСГ на тлі НадМТ/ожиріння. Групу порівняння склали 69 вагітних з НАСГ та ожирінням, які отримували протокольну терапію. До групи контролю увійшло 30 здорових вагітних без ознак НАСГ та надлишкової маси тіла та фізіологічним перебігом вагітності і пологів. Всі вагітні із НАСГ та абдомінальним ожирінням були розподілені на підгрупи в залежності від ІМТ. До основної групи увійшло 98 вагітних, з яких IA підгрупа – 26 вагітних з НадМТ, IB підгрупа – 48 вагітних з ожирінням I ступеня, IC підгрупа – 24 вагітних з ожирінням II ступеня. Всі вагітні отримували комплексну терапію протягом трьох місяців у безперервному режимі у вигляді Вітаміну Е у дозі 400 МО/добу в якості антиоксидантного та ангіопротекторного засобу, урсодезоксихолевої кислоти у дозі 15 мг/кг на добу в якості гіполіпідемічного та антиоксидантного засобу, потенціюючи протистеатозний ефект, та L-карнітину у дозі 3 г на добу в якості

метаболичного середника для профілактики акушерських і перинатальних ускладнень, пов'язаних з порушенням енергетичного метаболізму клітин.

Групу порівняння склали 69 вагітних, з яких ПА група – 23 пацієнтки з НадМТ, ІВ – 25 вагітних з ожирінням I ступеня, ІС – 21 вагітна з ожирінням II ступеня, що отримували протокольну терапію (ПТ) + корекція харчування + фізичні навантаження згідно з наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. Відповідно, базисна терапія включала прийом альфа-токоферолу ацетат (Віт. Е) у добовій дозі 200-400 мг по 25-36 крапель, Омега-3 у вигляді ейкозапентаєнової кислоти 300 мг, докозагескаєнової кислоти 200 мг, інших жирних кислот 498 мг, d-альфа токоферолу 2 мг (1 капсула) двічі на добу за 15 хв. до прийому їжі.

Ступінь стеатозу печінки та стадію стеатогепатиту визначали шляхом проведення неінвазивного діагностичного тесту “NASH-FibroTest” та еластографії печінки зі стеатометрією за морфологічною шкалою жирової інфільтрації NAS (NAFLD activity score), запропонованою M. Sacco [132].

Аналізуючи результати розвитку основних клініко-біохімічних синдромів НАСГ встановлено, що у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння одним із провідних синдромів був астено-вегетативний, що проявлявся загальною слабкістю, порушенням сну, емоційною лабільністю, швидкою втомлюваністю, був виявлений у 48,9 % жінок з НАСГ та НадМТ, 79,1 % пацієнток з НАСГ та ожирінням I ступеня та 91,1 % вагітних з НАСГ та ожирінням II ступеня (ВШ=18,17; 95 % ДІ [6,00-55,00], $p < 0,0001$). Диспептичний синдром, що проявлявся закрепамми, нудотою, метеоризмом, гіркотою у роті, виявлений відповідно у 34,6 %, 54,1 % та 87,5 % вагітних клінічних груп (ВШ=5,68; 95 % ДІ [1,92-16,77], $p = 0,0001$).

Розповсюдженою скаргою серед вагітних з НАСГ був дискомфорт та біль у правому підребер'ї частіше постійного та ниючого характеру, що посилювався після прийому смаженої, жирної чи солодкої їжі. Больовий синдром супроводжувався у 30,7 % вагітних ІА та ІА груп, 50,6 % жінок ІВ та ІВ груп та у 62,5 % пацієнток ІС та ІС груп (ВШ=26,66; 95 % ДІ [3,54-200,31], $p = 0,0014$).

У значної частини вагітних із НАСГ виявили синдром гепатомегалії, який був діагностований у 19,2 % ІА та ІАА груп, у 26,0 % вагітних ІВ та ІВВ груп та 66,6 % жінок ІС та ІСС груп (ВШ=15,43; 95 % ДІ [2,04-116,18], $p=0,0079$). Клінічні явища холестатичного синдрому (свербіж шкіри та потемніння сечі) спостерігались в незначній кількості вагітних – лише у 14,2 % пацієток ІА та ІАА груп, 16,4 % вагітних ІВ та ІВВ груп та 26,6 % жінок ІС та ІСС груп (ВШ=3,19; 95 % ДІ [0,72-14,11], $p=0,12$). Синдром нейроендокринних розладів проявлявся наявністю надлишкової маси тіла та ожирінням І-ІІ ступеня у 100 % жінок основної групи та групи порівняння.

При аналізі біохімічних показників серед вагітних обстежених клінічних груп було діагностовано цитолічний, холестатичний, мезенхімально-запальний синдроми, синдром печінково-клітинної недостатності, гіпер- та дисліпідемії.

Цитолітичний синдром виявлено у переважній більшості усіх клінічних груп обстежених вагітних – 20,4 %, 76,7 %, 86,6 % жінок, проявлявся підвищенням середніх величин активності АЛАТ у сироватці крові на відміну від групи контролю, відповідно у 1,27 раза серед жінок з НАСГ та надлишковою масою тіла ($p=0,0006$), у поєднанні з НАСГ та ожирінням І ступеня – у 2,13 раза ($p<0,0001$), а у вагітних з НАСГ та ожирінням ІІ ступеня – у 3,05 раза ($p<0,0001$) із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p<0,0001$).

Підвищення активності ЛФ та ГГТТ свідчило про наявність синдрому холестази у вагітних з НАСГ. Аналогічні дані отримано стосовно рівня гамма-глутамілтрансферази, який був вищим у 1,11 раза у жінок з надлишковою масою тіла ($p=0,75$), у 1,18 раза серед вагітних з ожирінням І ступеня ($p=0,001$) та у 1,27 раза у вагітних з ожирінням ІІ ступеня по відношенню до групи контролю ($p<0,0001$). Зростання рівня ГГТ можна пояснити наявністю у вагітних коморбідного стану – ожиріння, при цьому спостерігається пряма кореляція збільшення рівня ГГТ та ступеня ожиріння.

Активність лужної фосфатази серед пацієток ІА та ІАА груп у 1,30 раза перевищувала таку у порівнянні з контрольною групою ($p<0,0001$), у 1,50 раза у групах ІВ та ІВВ ($p<0,0001$) та у 1,61 раза у ІС та ІСС групах ($p<0,0001$). Згідно з

наведеними даними вмісту загального білка, альбумінів та глобулінів спостерігається порушення білоксинтезуючої функції печінки, що проявлялась вираженою гіпопротеїнемією серед вагітних з НАСГ та ожирінням. Рівень альбумінів у ІА та ІАА обстежених групах був нижчим у 1,04 раза за показник здорових вагітних ($p=0,02$), у ІВ та ІВВ – у 1,19 раза ($p<0,0001$), у ІС та ІСС – у 1,27 раза відповідно ($p<0,0001$). Найбільший вміст глобулінів виявлено у групі пацієток з вираженим ожирінням ($52,16 \pm 0,41$ та $52,07 \pm 0,57$) проти контрольної групи – $38,96 \pm 0,59$ ($p<0,0001$). Відповідно А/Г коефіцієнт був найнижчим у ІС та ІСС групах вагітних з ожирінням ІІ ступеня ($0,93 \pm 0,01$ та $0,94 \pm 0,01$) по відношенню до ІВ та ІВВ групи обстежених пацієток з ожирінням І ступеня ($1,07 \pm 0,01$ та $1,09 \pm 0,01$), ІА та ІАА групи жінок з надлишковою масою тіла ($1,46 \pm 0,02$ та $1,49 \pm 0,03$) та групи контролю – $1,59 \pm 0,03$ ($p<0,0001$). Дані зміни серед вагітних вказують на порушення білокпродукуючої функції печінки, що прогресує відповідно до зростання ІМТ.

Про наявність мезенхімально-запального синдрому у вагітних з НАСГ та ожирінням свідчить підвищення рівня тимолової проби: у 1,21 раза у ІА та ІАА групах ($p=0,003$), у 1,65 раза серед вагітних ІВ та ІВВ групи ($p<0,0001$) та у 1,70 раза у ІС та ІСС групах ($p<0,0001$).

Для встановлення НАСГ у вагітних на тлі НадМТ і ожиріння був застосований неінвазивний метод діагностики ураження печінки – Nash-FibroTest. За результатами обстеження крові вагітних із НАЖХП та ожирінням шляхом інтегрального Fibro-, Steato-, NASH-тестів у пацієток усіх груп встановлено істотний ступінь стеатозу та стеатогепатиту. За результатами Steato-тесту найвищий показник спостерігався у вагітних з найвищим ІМТ ІСС групи, що у 4,23 раза перевищував результати обстежених вагітних контрольної групи ($p<0,0001$). Аналогічні результати отримано під час проведення NASH-test: показник у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння ІІ ступеня перевищив у 4,52 раза отримані дані серед здорових жінок ($p<0,0001$).

Під час проведення еластографії печінки зі стеатометрією серед обстежених жінок ступінь стеатозу зростає в залежності від підвищення

ступеня ожиріння, що створює в майбутньому несприятливі умови перебігу вагітності та пологів. S1 ступінь стеатозу зафіксований у 2,48 рази та 3,64 рази частіше серед вагітних ПА групи у порівнянні з показниками ПВ, та ПС груп вагітних. Частота S2 у вагітних з НАСГ на фоні ожиріння I ступеня спостерігалась вищою у 6,43 рази, ніж у групі пацієток з НАСГ та надлишковою масою тіла та у 1,68 рази відповідно до групи вагітних з НАСГ та ожирінням II ступеня. S3 ступінь стеатозу виявлений у 47,6 % ПС групи, що достовірно перевищував показник вагітних ПВ групи відповідно у 2,97 рази.

Для визначення діагностичної значущості Steato-тесту нами використано ROC-аналіз, згідно з яким зростання даного показника є ефективним маркером стеатозу при неалкогольному стеатогепатиті, при якому ROC для Steato-тесту становив 0,95 (95 % ДІ 0,90 – 1,0; $p < 0,001$). Порогове значення для Steato-тесту, при підвищенні якого був діагностований НАСГ, розраховано на рівні $>0,65$, а чутливість, специфічність, PPV та NPV відповідно становили 94,7 %; 100 %; 100 % та 93,4 %.

Показники акушерської патології в анамнезі у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня свідчать про ускладнений перебіг вагітності та пологів у жінок даних груп, порівняно з жінками з нормальною масою тіла. Так, найбільш загрозливими ускладненнями вагітності в ранні терміни гестації були загроза раннього самовільного викидня, що спостерігалась у 26,1 % вагітних з НАСГ на тлі ожиріння проти 3,3 % пацієток групи контролю ($p=0,02$). Ранній токсикоз зустрічався у 39,1 % пацієток проти 10 % жінок контрольної групи ($p=0,007$), загроза пізнього викидня – у 23,1 % вагітних проти 3,3 % ($p=0,04$), а істміко-цервікальна недостатність у 21,7 % обстежених жінок, коли в групі контролю не було зафіксовано жодного випадку ($p=0,04$).

Частота виникнення ускладнень вагітності у II триместрі також була достовірно вищою серед вагітних з ожирінням. Зокрема, найчастіше діагностували загрозу передчасних пологів, яка в групі вагітних з НАСГ на тлі НадМТ і різного ступеня ожиріння виникла у 10,5 разів частіше, ніж у осіб контрольної групи ($p=0,009$).

Оскільки хронічне накопичення ліпідів у раціоні жінки призводить до порушення матково-плацентарної динаміки та зниження об'єму кровотоку, тому одним із вагомих акушерських ускладнень серед вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та/або ожиріння залишається плацентарна дисфункція, що зустрічалась у 6,3 раза частіше, ніж у групі контролю ($p=0,002$) та позитивно корелювала зі зростанням частоти таких перинатальних ускладнень, як затримка росту плода (у 6,3 раза частіше ніж у контрольній групі ($p=0,04$)) та діагностовані випадки дистресу плода у 2,4 раза частіше ніж у групі контролю ($p=0,04$)). Вважають, що дані порушення пов'язані зі зниженням мітохондріального дихання та розвитком оксидативного стресу, що є вагомими патогенетичними ланками розвитку стеатозу печінки та прогресування до стеатогепатиту [64, 118, 140, 164]. У вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння відмічено достовірне зростання прееклампсії, що обумовлює наявність ендотеліальної дисфункції на тлі патологічного підвищення концентрацій ТГ, ЛПНЩ та ІА при жировій інфільтрації печінки. Помірна прееклампсія виникала частіше у 4,6 раза серед вагітних обстежених груп ($p=0,01$), а важка прееклампсія – у 1,7 раза частіше відповідно, ніж у жінок з фізіологічною масою тіла ($p=0,61$).

Під час комплексної оцінки стану матково-плацентарно-плодового комплексу у пацієток з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння виявлені патологічні зміни, що проявляються сповільненим кровотоком у системі “мати-плацента-плід” та характеризуються підвищенням пульсаційного індексу резистентності та систоло-діастолічного співвідношення та зареєстровані у 6,5 раза частіше серед вагітних з НАСГ та НадМТ та ожирінням проти пацієток групи контролю ($p=0,04$). Аналізуючи отримані дані КТГ у вагітних з НАСГ та ожирінням виявлено зниження БЧСС, що може вказувати на наявність хронічного дистресу як результат фетоплацентарної дисфункції. У групі порівняння базальна частота серцевих скорочень плода становила ($123,23 \pm 2,3$) уд/хв., а у групі контролю – ($136,3 \pm 4,6$) уд/хв. ($p=0,01$). Слід зазначити, що у вагітних з НАСГ на тлі різного ступеня ожиріння, які отримували базисну терапію, зареєстровані поодинокі децеларації ($0,37 \pm 0,09$)

з глибиною ($4,2 \pm 0,8$) уд/хв., що тривали в середньому ($3,7 \pm 0,7$) секунд, а серед пацієток з нормальним ІМТ зареєстрованих децелерацій не відмічалось ($p < 0,0001$). У вихідному стані середня величина біофізичного профілю плода у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та різного ступеня ожиріння становила ($7,15 \pm 1,33$) балів проти ($9,38 \pm 0,84$) балів у групі контролю ($p = 0,04$). Отримані дані підтверджують вагомість плацентарної та ендотеліальної дисфункції при НАСГ у розвитку як акушерських, так і перинатальних ускладнень, що співпадає із результатами досліджень інших науковців [46, 166, 192, 208, 210].

Аналізуючи перебіг пологів у вагітних обстежених клінічних груп найбільша частота акушерських ускладнень спостерігалась у групі з НАСГ на фоні ожиріння II ступеня: передчасні пологи спостерігались у 23,8 % вагітних проти жодного випадку у групі контролю (ВШ=20,33; ДІ 95 % [1,05-390,99], $p = 0,04$, індукція пологів проводилась у 33,3 % пацієток проти 10% жінок контролю (ВШ=4,50; ДІ 95 % [1,00-20,14], $p = 0,04$, первинна слабкість пологової діяльності виявлена у 28,5% пацієток проти 3,3% серед контрольної групи (ВШ=11,60; ДІ 95 % [1,27-105,41], $p = 0,03$. Згідно отриманих нами результатів обструктивні пологи та післяпологова кровотеча виявлені у 23,8 % породіль з НАСГ на тлі ожиріння II ступеня, тоді як в групі контролю не спостерігали даного ускладнення (ВШ=20,33; ДІ 95 % [1,05-390,99], $p = 0,04$. Нами встановлена пряма, сильна кореляція між зростанням ІМТ у вагітних та збільшенням об'єму крововтрати в пологах ($r_s = 0,94$, $p < 0,001$).

Також підтверджено, що частота лікарських втручань в пологах значно вища у групах з НАСГ в поєднанні НадМт та ожиріння. Зокрема, частота проведення амніотомій у вагітних з НАСГ з порушенням ліпідного обміну становила від 13,1 % до 33,3 % проти 10,0 % пацієток групи контролю (ВШ=2,50; ДІ 95 % [0,66-9,38], $p = 0,17$. Найвища частота КР виявлена у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння II ступеня та склала 66,6 % проти 3,3 % жінок з фізіологічною масою тіла (ВШ=4,35; ДІ 95 % [0,52-35,98], $p = 0,17$. Ручне відділення та видалення плаценти проводилось у 4,0–4,7% породіль з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння, вакуум-екстракція плода – у 4,1–9,5 % випадків, а у

групі контролю не було зафіксовано жодного випадку (ВШ=3,21; ДІ 95 % [0,16-64,10], $p=0,44$). Отримані нами результати позитивно корелюють із зростанням ІМТ, що підтвержують високу частоту проведення лікарських маніпуляцій серед вагітних з діагностованим НАСГ на тлі ожиріння.

При проведенні аналізу перинатальних ускладнень на тлі атерогенної дисліпідемії частота макросомії плода у пацієток з НАСГ зростала у 8,3 раза частіше, ніж у жінок групи контролю (ВШ=11,02; ДІ 95 % [1,40-86,66], $p=0,02$). В той же час, нами були виявлені випадки маловагових плодів, що спостерігалось у 7,9 раза частіше проти групи контролю (ВШ=10,23; ДІ 95 % [1,29-80,68], $p=0,03$). Безпосередньою причиною цього є ожиріння та стеатогепатит, що підтверджується встановленим позитивним сильним кореляційним зв'язком між масою новонародженого та лептином матері ($r_s=0,85$, $p<0,0001$). Тому, наявність стеатогепатиту на тлі різного ступеня ожиріння під час вагітності може бути передумовою для розвитку макросомії під час народження.

Проведений кореляційний аналіз показав, що частота розвитку преєклампії позитивно корелює із ступенем стетозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s=0,27$ ($p<0,01$) та N0 $r_s=0,21$ ($p<0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s=0,48$ ($p<0,01$) та N1 $r_s=0,41$ ($p<0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s=0,61$ ($p<0,01$) та N2 $r_s=0,63$ ($p<0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s = 0,83$ ($p<0,01$) та N3 $r_s = 0,82$ ($p<0,01$) – сильної сили. Також виявлено прямий кореляційний зв'язок між зростанням частоти дистресу плода та ступенем стетозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s=0,19$ ($p<0,01$) та N0 $r_s=0,15$ ($p<0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s=0,48$ ($p<0,01$) та N1 $r_s=0,42$ ($p<0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s=0,61$ ($p<0,01$) та N2 $r_s=0,62$ ($p<0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s=0,80$ ($p<0,01$) та N3 $r_s=0,85$ ($p<0,01$) – сильної сили. У вагітних з НАСГ виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між виникненням плацентарної дисфункції та зростанням ступенів стеатозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s=0,12$ ($p<0,01$) та N0 $r_s=0,19$ ($p<0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s=0,42$ ($p<0,01$) та N1 $r_s=0,37$ ($p<0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s=0,56$ ($p<0,01$) та N2 $r_s=0,64$ ($p<0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s=0,78$ ($p<0,01$) та N3 $r_s=0,87$ ($p<0,01$) – сильної сили. У вагітних з НАСГ виявлено достовірний

прямий кореляційний зв'язок між виникненням СЗРП та зростанням ступенів стеатозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s=0,07$ ($p<0,01$) та N0 $r_s=0,08$ ($p<0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s=0,33$ ($p<0,01$) та N1 $r_s=0,31$ ($p<0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s=0,49$ ($p<0,01$) та N2 $r_s=0,58$ ($p<0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s=0,71$ ($p<0,01$) та N3 $r_s=0,79$ ($p<0,01$) – сильної сили.

Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між зростанням випадків передчасних пологів та зростанням ступенів стеатозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s=0,11$ ($p<0,01$) та N0 $r_s=0,19$ ($p<0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s=0,44$ ($p<0,01$) та N1 $r_s=0,34$ ($p<0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s=0,58$ ($p<0,01$) та N2 $r_s=0,53$ ($p<0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s=0,78$ ($p<0,01$) та N3 $r_s=0,81$ ($p<0,01$) – сильної сили. При проведенні кореляційного аналізу у вагітних з НАСГ ми отримали достовірний прямий кореляційний зв'язок між частотою виникнення аномалії пологової діяльності та збільшенням ступенів стеатозу та стеатогепатиту: при S0 $r_s=0,11$ ($p<0,01$) та N0 $r_s=0,15$ ($p<0,01$), при S1 $r_s=0,37$ ($p<0,01$) та N1 $r_s=0,30$ ($p<0,01$), при S2 $r_s=0,51$ ($p<0,01$) та N2 $r_s=0,43$ ($p<0,01$), а при S3 $r_s=0,72$ ($p<0,01$) та N3 $r_s=0,65$ ($p<0,01$) – слабкої сили. Зауважимо також про динаміку кореляційного зв'язку між частотою виникнення післяпологової кровотечі та стадією стеатозу і ступенем стеатогепатиту: при S0 $r_s=0,09$ ($p<0,01$) та N0 $r_s=0,16$ ($p<0,01$) – слабкої сили, при S1 $r_s=0,33$ ($p<0,01$) та N1 $r_s=0,34$ ($p<0,01$) – середньої сили, при S2 $r_s=0,50$ ($p<0,01$) та N2 $r_s=0,52$ ($p<0,01$) – середньої сили, а при S3 $r_s=0,75$ ($p<0,01$) та N3 $r_s=0,76$ ($p<0,01$) – сильної сили.

У всіх клінічних групах обстежених вагітних з НАСГ та ожирінням проводили вивчення показників ліпідного профілю, а саме виявлення дисліпідемії, що займає провідну роль в розвитку стеатозу печінки та є однією з ключових патогенетичних моментів формувань акушерських і перинатальних ускладнень. Отримані результати дослідження вказують на прямий взаємозв'язок між наростанням гіперхолестеринемії, тригліцеридемії на тлі зниження ЛПВЩ, підвищення ЛПНЩ, аполіпопротеїну А1 та індексу атерогенності і збільшення ІМТ у вагітних. При цьому пряму, високої сили кореляцію виявлено серед усіх груп порівняння між величинами ЗХС ($r_s=0,836$ -

0,919), ТГ ($r_s=0,722-0,819$), ЛПНЩ ($r_s=0,810-0,862$), β -ліпопротеїдів ($r_s=0,647-0,692$), Apo A1 ($r_s=0,728-0,743$), ІА ($r_s=0,571-0,624$) та порушенням функціонального стану печінки ($p<0,01$), що може бути, за даними багатьох дослідників, предиктором розвитку преєклампсії, аномалій прикріплення плаценти, післяпологової кровотечі [218, 219, 227, 278, 298].

Результат дослідження цитокинового профілю у жінок із НАЖХП на тлі різного ступеня ожиріння свідчать, що у вихідному стані в обстежених групах вагітних відбулось зростання рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) та одночасне зниження протизапального (ІЛ-10) інтерлейкінів у сироватці крові, що може вказувати на розвиток і посилення системної запальної реакції під час вагітності. У обстежених вагітних з НАСГ виявлений дисбаланс цитокинового профілю тісно корелює з такими акушерськими ускладненнями як загроза передчасних пологів ($r_s=0,381-0,465$), дисфункція плаценти ($r_s=0,316-0,538$), преєклампсія ($r_s=0,340-0,635$), аномалія полової діяльності ($r_s=0,307-0,487$), щільне прикріплення плаценти ($r_s=0,305-0,523$), дистрес плода ($r_s=0,276-0,546$), післяпологова кровотеча ($r_s=0,293-0,581$) ($p<0,05$). Також у всіх вагітних обстежених груп виявлено зростання лептину та резистину та одночасне зниження адипонектину, що є передумовою для розвитку оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції з подальшим розвитком гіпертензивних розладів під час вагітності. Найвищий вміст лептину виявлено у ІС групі ($(54,94 \pm 1,26)$ нг/мл), що у 6,4 раза перевищив групу контролю – ($8,51 \pm 0,33$) нг/мл ($p<0,0001$).

Аналіз результатів проведених досліджень показав, що для вагітних із НАСГ на тлі ожиріння характерне достовірне зниження СФА внаслідок зниження функціонування її ферментативної ланки ($p<0,0001$). При аналізі коагулограм у вагітних з НАСГ з НадМТ та ожирінням виявлені суттєві відхилення від норми. ПТЧ був знижений у всіх групах порівняння: у ІА групі – на 3,8 % від групи контролю ($p=0,26$), у ІВ – на 9,3 % ($p<0,0001$), а у ІС групі – на 10,8 % відповідно ($p<0,0001$). При дослідженні ПТІ виявлено достовірне зростання даного показника у групах порівняння, що отримували базисну терапію, проти

контрольної групи: у вагітних ПА групи – у 1,36 рази ($p < 0,0001$), у пацієток ПВ групи – у 1,40 рази ($p < 0,0001$), а у жінок ПС групи – у 1,47 рази ($p < 0,0001$). Вміст фібриногену, що є важливим маркером не лише коагуляційного, а й запального процесу, був підвищений у всіх клінічних групах порівняння на відміну від групи контролю: у ПА групі – у 1,29 рази ($p < 0,0001$), у ПВ групі – у 1,48 рази ($p < 0,0001$), у ПС групі – відповідно у 1,61 рази ($p < 0,0001$). Активність антитромбіну III знижувалась відповідно до зростання ІМТ: у групі вагітних з НАСГ та надлишковою масою тіла на 9,7 % ($p = 0,001$), у групі пацієток з НАСГ та ожирінням I ступеня – на 16,2 % ($p < 0,0001$), у групі жінок з НАСГ та ожирінням II ступеня – відповідно на 22,2 % ($p < 0,0001$) порівняно з групою контролю. Дані зміни коагуляційного гомеостазу сприяють ризику тромбоутворення та є основним підґрунтям для розвитку плацентарної дисфункції, СЗРП та дистресу плода, що співставні з науковими роботами Dyah A. (2021), Echeverria C. (2020), Sarkar M. (2020) [151, 154, 307].

При аналізі показників функціонального стану ендотелію встановлено, що рівень ET-1 у сироватці крові достовірно зростав за наявності НАСГ та ожиріння різного ступеня та був вищим у 1,83 рази серед вагітних ПА групи, у 3,46 рази у пацієток ПВ групи та у 5,76 рази серед жінок ПС групи в порівнянні із групою здорових вагітних ($p < 0,0001$). Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів зростала в залежності від збільшення ступеня ожиріння, про що свідчить зростання показника у ПС групі у 3,49 рази проти контрольної групи ($p < 0,0001$). Водночас, було виявлено достовірне зниження рівня стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) у сироватці крові, що також свідчило про розвиток ендотеліальної дисфункції у вагітних. Більше того, за наявності НАСГ та надлишкової маси тіла даний показник додатково знижувався у 1,43 рази, а при НАСГ на тлі ожиріння I та II ступеня – у 1,51 та 1,92 рази відповідно ($p < 0,0001$). При цьому вважають, що виявлені порушення функціонального стану ендотелію служать пусковим механізмом для розвитку таких акушерських ускладнень, як прееклампсія, дисфункція плаценти, СЗРП та дистрес плода та аномалія пологової діяльності [15, 32, 66, 160]. Таким

чином, застосування стандартної медикаментозної підтримки вагітності у жінок з НАСГ на тлі надлишкової маси тіла або ожиріння виявилось недостатньо ефективним як в плані протистеатозного ефекту, так і в профілактиці і зниженні частоти розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

Отримані нами дані про тісний зв'язок акушерської патології з порушеннями метаболізму ліпідів, спровокованих атерогенною дисліпідемією, оксидативним стресом, розвитком системного запалення та ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з НАСГ та ожирінням, дозволяють стверджувати, що основним напрямком попередження акушерських ускладнень може бути відновлення структури і функцій біологічних мембран, покращення енергетичного забезпечення клітин шляхом усунення дисліпідемії, зниження системного запалення та ендотеліальної дисфункції, що сприяє нормалізації фундаментальних функцій клітин. Тому в процесі подальшого дослідження нами проведено аналіз клінічної ефективності у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ або ожиріння курсом комплексного лікування вітаміну Е, УДХК та L-карнітину.

У динаміці лікування з використанням запропонованих методик лікування у вагітних із НАСГ та НадМТ і ожирінням різного ступеня відмічалось зменшення клінічних проявів захворювання та нормалізація самопочуття пацієнток – зменшення астено-вегетативного (8,3 % проти 38,0 %, $p=0,03$), диспепсичного (12,5 % проти 42,8 %, $p=0,04$), больового (8,3 % проти 38,0 %, $p=0,04$) синдромів. Про зменшення цитолітичного синдрому у вагітних з НАСГ з НадМТ та ожирінням, що приймали запропонований комплекс лікування, свідчить зниження активності печінкових трансаміназ у 1,25-2,41 раза проти 1,14-1,30 раза серед пацієнток групи порівняння ($p=0,01- < 0,0001$). Позитивним ефектом призначення лікувального комплексу вітаміну Е, УДХК та L-карнітину свідчить усунення внутрішньопечінкового холестазу шляхом зниження ГГТ у 1,16 раза проти 1,03 раза у групі порівняння ($p=0,002$). Нормалізація мезенхімально-запального синдрому досягнута у вагітних НАСГ з НадМТ та ожирінням прийомом запропонованим терапевтичним комплексом, про що свідчать зниження ЛФ та тимолової проби у 1,29-1,45 раза проти 1,02-

1,18 рази серед вагітних, що отримували базисну протокольну терапію ($p < 0,0001$). Отримані результати підтвердили позитивний гепатопротекторний ефект та підтримку функціонального стану гепатоцитів.

В механізмі позитивного впливу комплексної метаболічної корекції на процеси обміну речовин безсумнівну роль відіграє універсальний мембранопротекторний вплив УДХК та вітаміну Е, оскільки їх застосування сприяє відновленню структурної організації біомембран та функції інтегральних білків, а також здійснює гіполіпідемічний вплив [137, 138, 141, 143, 286]. Оцінюючи показники ліпідограми у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння, що приймали запропоновану комплексну терапію виявлено покращення показників ліпідного обміну. Рівень ТГ та ЛПНЩ знизилися у 1,33-1,96 рази у жінок основної групи проти 1,03-1,27 рази серед групи порівняння ($p < 0,001$), а Аро А1 – у 1,16-1,36 рази проти 1,05-1,08 рази серед вагітних, що отримували базисну протокольну терапію ($p < 0,0001$).

Завдяки імуномодуючому, протизапальному ефектам запропонованого медикаментозного супроводу шляхом інгібування прозапальних цитокінів суттєво знижувались прояви низькоінтенсивного запалення, про що свідчили зниження рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β – у 2,31 рази, ІЛ-6 – у 1,94 рази та ФНП- α – у 1,56 рази) та підвищення рівня протизапального ІЛ-10 у 1,52 рази у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння ($p < 0,0001$). Аналізуючи показники лептину після курсу проведеної терапії у вагітних з НАСГ встановлено зниження рівня даного адипокіна у 2,94-3,19 рази ($p = 0,001$, $p < 0,0001$).

Оскільки у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння система «мати-плацента-плід» функціонує у несприятливих умовах прогресування оксидативного стресу, системного запалення, що порушує функцію ендотелію судин та його регуляторну роль у формуванні фетоплацентарного комплексу, нами було проведено оцінку ендотеліальної дисфункції у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння під впливом розробленої комплексної терапії. Отримані дані серед жінок основної групи, що отримували комплексну метаболічну корекцію, свідчать

про позитивний вплив на NO-регулюючу систему вітаміну E, УДХК та L-карнітину. Рівень ендотеліну-1 у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння достовірно знижувався у 1,64-1,93 раза проти 1,24-1,37 раза серед пацієток групи порівняння ($p < 0,0001$), а рівень NO зріс у 1,21-1,47 раза на відміну від групи порівняння (1,12-1,19 раза ($p = 0,04-0,005$)), про що свідчать відновлення функціонального стану судин та покращення мікроциркуляції.

У жінок виявлено нормалізацію коагуляційного гомеостазу шляхом підвищення СФА у 1,25 раза ($p < 0,0001$) та зниженням фібриногену та ПТІ відповідно у 1,46 та 1,22 разів, що сприяло зменшенню післяпологових кровотеч у пацієток з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння ($p < 0,0001$). Отриманий клінічний ефект базується на антиоксидантних, протистеатозних та репаративних ефектах запропонованого комплексу медикаментозної терапії НАСГ [286, 287, 311].

При аналізі та оцінці ефективності запропонованого комплексного лікування для попередження розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння було встановлено, що під впливом рекомендованої програми терапії частота невиношування зменшилася: загроза раннього викидня у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння знизилась у 1,82 раза (13,2 % проти 26,1 % у групі порівняння, $p = 0,04$), загроза пізнього викидня – у 2,25 раза (10,2 % проти 23,1 % у групі порівняння $p = 0,03$), а істміко-цервікальна недостатність – у 2,02 раза (14,4 % проти 10,0 % у групі порівняння $p = 0,001$). Враховуючи мембранопротективний та метаболічний ефекти запропонованого комплексу лікування, частота гестаційних набряків у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння зменшилася вдвічі (15,3 % проти 33,3 % у групі порівняння $p = 0,007$), що запобігало запуску патогенетичних ланцюгів розвитку прееклампсії.

Аналізуючи перебіг II половини вагітності у пацієток з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння було встановлено, що загроза передчасних пологів виникала у 2 рази менше (17,3 % проти 34,7 % у групі порівняння ($p = 0,01$)), а передчасний розрив плодових оболонок діагностований у 2,3 раза рідше

(33,3 % проти 14,2 % у групі порівняння ($p=0,005$)) що підкреслює покращення експресії антиапоптичних сигнальних шляхів на тлі прийому рекомендованої програми лікування. Завдяки нормалізації метаболічної, транспортної та трофічної функцій плаценти при застосуванні призначеного комплексного лікування було досягнуто усунення оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у вагітних з НАСГ та ожирінням, що відобразилося на зниженні частоти діагностованих випадків помірної прееклампсії (11,2 % проти 30,4 % у групі порівняння, $p=0,003$) та важкої прееклампсії (3,1 % проти 5,7 % у групі порівняння $p=0,39$), плацентарної дисфункції (9,1 % проти 42,0 % у групі порівняння, $p<0,0001$), СЗРП (4,1 % проти 20,2 % у групі порівняння, $p=0,04$) та дистресу плода (7,1 % проти 21,7 % у групі порівняння, $p=0,009$). Також зауважимо, що під час оцінки стану матково-плацентарно-плодового кровообігу шляхом проведення доплерометрії у маткових судинах, артеріях пуповини та басейні СМА патологічних змін мікроциркуляції у вагітних з НАСГ на тлі ожиріння не було зафіксовано, а результат біофізичного профілю плода на тлі прийому комплексної терапії становив ($8,98 \pm 0,54$) балів.

В результаті у роділь з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння, які отримували запропонований комплекс лікування протягом вагітності відмічено зниження частоти передчасних пологів (6,1 % проти 15, %, $p=0,04$), первинної слабості пологової діяльності (7,1 % проти 18,8 %, $p=0,03$), обструктивних пологів (5,1 % проти 11,5 %, $p=0,04$) та післяпологових кровотеч (4,1 % проти 13,0 %, $p=0,04$). Також досягнуто зменшення частоти проведення лікарських втручань, зокрема кесарського розтину (15,3 % проти 33,3%, $p=0,007$), ручного відділення та видалення посліду (1,0 % проти 4,3 %, $p=0,20$) та інструментальної ревізії стінок порожнини матки (2,1 % проти 8,7 %, $p=0,07$).

При оцінці стану новонароджених від матерів з НАСГ на тлі НадМТ і ожиріння, які отримували рекомендований комплекс лікування було виявлено, що всього народилося 98 дітей, з них недоношених – 6 (6,1 %) проти 18 (26,1 %) немовлят групи порівняння ($p=0,001$). Завдяки протистеатозному та

гіполіпідемічному ефектам запропонованого комплексу лікування нам вдалося знизити частоту макросомії плода (8,2 % проти 27,5 %, $p=0,002$).

Отримані нами результати апробації ефективності запропонованого комплексного лікування вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння у складі вітаміну Е, УДХК та L-карнітину дозволяють запропонувати діагностично-лікувальну програму ведення для пацієнок з даною коморбідною патологією.

Вчасне обстеження вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння з включенням ліпідограми, біохімічних показників крові, визначення ендотеліну-1 та неінвазивних методів діагностики NashFibroTest та інструментальної зсувної еластрографії зі стеатометрією печінки дозволить попередити запуск патогенетичних ланок розвитку та прогресування стеатозу та стеатогепатиту. При наявності клініко-лабораторних синдромів у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ у вигляді цитолітичного (підвищення активності сироваткових трансаміназ), мезенхімально-запального (зростання тимолової проби та наявність гепатомегалії), холестатичного (підвищенням рівнів активності ЛФ та ГГТТ) печінково-клітинної недостатності (підвищення рівнів АлАТ та загального білірубіну з одночасним зниженням коефіцієнта де Рітіса), атерогенної дисліпідемії доцільно призначати превентивну лікувальну програму з включенням вітаміну Е у дозі 400 МО/добу, урсодезоксихолевої кислоти у дозі 15 мг/кг на добу та L-карнітину у дозі 3 г на добу в якості антиоксидантного, гіполіпідемічного, протистеатозного та ангіоцитопротекторного комплексу у безперервному режимі протягом трьох місяців.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуальної наукової та практичної задачі акушерства – удосконалити діагностику ускладнень вагітності у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння і розробити ефективні способи їх диференційованого лікування шляхом включення в комплексну терапію вітаміну Е, УДХК та L-карнітину на підставі виявлення основних патогенетичних шляхів розвитку стеатогепатиту під час вагітності (атерогенна дисліпідемія, оксидативний стрес, системне запалення, ендотеліальна дисфункція), що дає змогу знизити частоту таких вагомих акушерських та перинатальних ускладнень, як невиношування вагітності, преклампсія, фетоплацентарна дисфункція, СЗРП, дистрес плода, аномалія пологової діяльності, післяпологова кровотеча.

1. При ретроспективному аналізі історій вагітності та пологів неалкогольний стеатогепатит встановлено у 3,7 % жінок. Найбільш вагомими факторами ризику НАСГ у вагітних виявлено надлишкова маса тіла (абдомінальне ожиріння) – у 100 %, харчові порушення – у 59,3 %, малорухомий спосіб життя – у 58,9 %, спадкова схильність до ожиріння – у 32,0 %, шкідливі звички – у 26,8 % та хронічні захворювання ШКТ – від 12,6 % до 24,6 %.

2. Перебіг вагітності у жінок із НАСГ на тлі НадМТ та/або ожиріння асоціюється з достовірно вищою частотою акушерських і перинатальних ускладнень в порівнянні з групою контролю здорових вагітних, а саме загроза раннього викидня (у 26,1 % проти 3,3 % в контролі, $p=0,02$), істміко-цервікальна недостатність (у 21,7 % проти 0 % серед групи контролю, $p=0,04$), загроза пізнього викидня (у 23,1 % проти 3,3 % в контролі, $p=0,04$), плацентарна дисфункція (у 42,0 % проти 6,6 % групи контролю, $p=0,002$), СЗРП (у 21,7 % проти 3,3 % серед контрольної групи, $p=0,04$).

3. У вагітних із НАСГ та збільшенням ІМТ спостерігається наростання ознак атерогенної дисліпідемії, що проявляється збільшенням рівня ЗХС у 1,01-1,23 рази ($p < 0,0001$), тригліцеридів у 1,6-3,6 рази ($p < 0,0001$), ЛПНЩ у 1,32-1,86 рази ($p < 0,0001$), β -ліпопротеїдів у 1,11-1,61 рази ($p < 0,0001$), Apo A1 у 1,27-1,87 рази ($p < 0,0001$), ІА у 1,38-2,41 рази ($p < 0,0001$) з одночасним зниженням ЛПВЩ у 1,23-1,66 рази ($p < 0,0001$). Вказана дисліпідемія асоціювалась із ступенем стеатозу та стадією стеатогепатиту, які корелювали з частотою розвитку акушерських ускладнень. Так, частота преєклампсії позитивно корелює із ступенем стеатозу та стадією стеатогепатиту ($r_s = 0,48$ при S1 до 0,82 при N3), у випадку дистресу плода $r_s = 0,48$ при S1 до 0,85 при N3, плацентарної дисфункції ($r_s = 0,42$ при S1 до 0,87 при N3), СЗРП ($r_s = 0,33$ при S1 до 0,79 при N3), передчасних пологів ($r_s = 0,44$ при S1 до 0,81 при N3), аномалій пологової діяльності ($r_s = 0,48$ при S1 до 0,82 при N3), післяпологових кровотеч ($r_s = 0,33$ при S1 до 0,76 при N3).

4. Про розвиток і посилення системної запальної реакції під час вагітності у жінок із НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння свідчать зростання рівня як прозапальних ІЛ-1 β (у 1,42-4,12 рази), ІЛ-6 (у 1,32-3,29 рази), ФНП- α (у 1,68-3,58 рази) ($p < 0,0001$), так і недостатнє вироблення протизапального ІЛ-10 (у 1,53-2,35 рази ($p < 0,0001$)), що асоціювалось з розвитком невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, преєклампсії та післяпологових ускладнень. Виявлений дисбаланс цитокінового профілю тісно корелює із загрозою передчасних пологів ($r_s = 0,381-0,465$), дисфункцією плаценти ($r_s = 0,316-0,538$), преєклампсією ($r_s = 0,340-0,635$), аномаліями пологової діяльності ($r_s = 0,307-0,487$), щільним прикріпленням плаценти ($r_s = 0,305-0,523$), дистресом плода ($r_s = 0,276-0,546$), післяпологовою кровотечею ($r_s = 0,293-0,581$) ($p < 0,05$).

5. Наявність НАСГ у вагітних з надлишковою масою тіла супроводжується з адипоцитарною дисфункцією, яка проявляється у зростанні рівня лептину та резистину при зниженні адипонектину. Найвищий вміст лептину виявлено у ІС групі – жінки з ожирінням II ступеня ($(54,94 \pm 1,26)$ нг/мл), що у 6,4 рази перевищував дані у групі контролю ($(8,51 \pm 0,33)$ нг/мл) ($p < 0,0001$).

Про виявлене порушення рівноваги в системі регуляції коагуляції крові, що передує розвитку коагулопатії, свідчить вкорочення протромбінового часу та суттєве зниження активності антитромбіну III у 1,10-1,28 рази ($p < 0,0001$) на тлі підвищення рівня фібриногену у 1,29-1,61 рази та протромбінового індексу у 1,36-1,47 рази ($p < 0,0001$). Водночас, вагітність на тлі НАСГ та ожиріння супроводжується зменшенням ферментативної фібринолітичної активності плазми крові у 1,37-2,18 рази на тлі активації неферментативного фібринолізу у 1,21-1,66 рази ($p < 0,01 - 0,0001$), що є передумовою виникнення мікротромбозів з подальшим розвитком СЗРП, дистресу плода та плацентарної дисфункції. дистрес плода та аномалія пологової діяльності.

6. Про розвиток ендотеліальної дисфункції у вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та/або ожиріння, як наслідок оксидативного стресу та системного запалення свідчить достовірне зростання ET-1 у 1,83-5,76 рази в порівнянні із групою здорових вагітних ($p < 0,0001$), дисбаланс стабільних метаболів NO (нітратів/нітритів), що служить підґрунтям для розвитку таких акушерських ускладнень, як преєклампсія, дисфункція плаценти, дистрес плода та аномалія пологової діяльності.

7. У пацієток з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння виявлені патологічні зміни матково-плацентарно-плодового кровотоку, що проявляється сповільненим кровотоком по високорезистентному типу у середньомозковій артерії та характеризуються підвищенням пульсаційних індексів у маткових артеріях та артеріях пуповини, систоло-діастолічного співвідношення, зменшенням III у середньомозковій артерії та ЦПС, які зареєстровано у 6,5 рази частіше серед вагітних з НАСГ та НадМТ та ожирінням проти пацієток групи контролю ($p = 0,04$).

8. У вагітних з НАСГ на тлі НадМТ та ожиріння під впливом запропонованого комплексу лікування у складі вітаміну E, УДХК та L-карнітину досягнуто відновлення функціонального стану гепатоцитів, купування клінічних проявів стеатогепатиту шляхом стабілізації таких патогенетичних ланок, як атерогенна дисліпідемія, оксидативний стрес,

низькоінтенсивне системне запалення та ендотеліальна дисфункція, що проявлялося зниженням діагностованих випадків таких акушерських ускладнень, як прееклампсія (11,2 % проти 30,4 % в групі порівняння, $p=0,003$) та СЗРП (4,1 % проти 20,2 %, $p=0,04$), дистрес плода (7,1 % проти 15,9 %) та плацентарна дисфункція (9,1 % проти 42,0 %, $p<0,0001$), передчасні пологи – з 15,9 % до 6,1 % ($p=0,04$), первинна слабкість пологової діяльності – з 18,8 % до 7,1 % ($p=0,03$), обструктивні пологи – з 11,5 % до 5,1 % ($p=0,04$), післяпологова кровотеча – з 13,0 % до 4,1 % ($p=0,04$). Також досягнуто зменшення частоти проведення лікарських втручань, зокрема кесарського розтину (15,3 % проти 33,3 %, $p=0,007$), ручного відділення та видалення посліду (1,0 % проти 4,3 %, $p=0,20$) та інструментальної ревізії стінок порожнини матки (2,1 % проти 8,7 %, $p=0,07$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Вагітні із НАСГ на тлі НадМТ та/або ожиріння складають групу високого ризику щодо розвитку у них акушерських та перинатальних ускладнень.

1. Для своєчасної (ранньої) діагностики та об'єктивізації клінічного стану вагітних із НАСГ на тлі ожиріння рекомендується враховувати наявність НадМТ та ступінь абдомінального ожиріння, порушення харчової поведінки, малорухомий спосіб життя, шкідливі звички, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, а також розвиток проатерогенної дисліпідемії (підвищення ЗХС понад 7,20 ммоль/л, тригліцеридів – 4,40 ммоль/л, ЛПНЩ – 4,70 ммоль/л, β -ліпопротеїдів – 76,50 од., Apo A1 – 3,20 г/л, ІА – 5,10 на тлі зниження ЛПВЩ – < 1,15 ммоль/л), а також результати зсувної еластографії зі стеатометрією та NASH-Fibro-тесту з урахуванням підвищення NASH-Test понад 0,78 у.о. та Steato-Test понад 0,70 у.о.

2. Про несприятливий перебіг вагітності та загрозу розвитку гестаційних ускладнень свідчить зростання рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β понад 9,90 пг/мл; ФНП- α понад 15,10 пг/мл; вмісту лептину понад 25,10 нг/мл; підвищення рівня ЕТ-1 від 12,50 фмоль/мл на тлі зниження вмісту нітратів/нітритів нижче 15,60 кмоль/л; зниження СФА < 1,30 Е₄₄₀/мл/год на тлі підвищення рівня фібриногену понад 4,26 г/л; ПАПГ – понад 22,23 хв та ПТІ – вище 120,50 %.

3. Для попередження загострення НАСГ та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із НАСГ на тлі НадМТ та/або ожиріння доцільно проводити комплексну терапію у складі вітаміну Е по 400 МО/добу, урсодезоксихолевої кислоти по 15 мг/кг на добу та L-карнітину по 3 г/добу протягом трьох місяців у безперервному режимі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров ОЄ. Особливості метаболічного синдрому у дітей. Дитячий лікар. 2011;4:54-61.
2. Абрагамович ОО. Гіперліпідемії: сучасний погляд на проблему з позиції гастроентеролога (огляд літератури та опис клінічного випадку). Львівський медичний часопис. 2014;1:95-103.
3. Амбросова ТМ. Дисфункція адипокінів як валідний фактор формування цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з ожирінням. Кровообіг та гемостаз. 2010; 1-2:91-7.
4. Артьоменко ВВ. Оптимізація алгоритму ранньої діагностики тяжких форм плацентарної дисфункції. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2013;75(5):64-7.
5. Багній Л. Оцінка ліпідограми у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі різного ступеня ожиріння. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2022 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2022, с. 73.
6. Багній Л.В. Сучасні методи діагностики стеатогепатозу у вагітних із надмірною масою тіла на етапі диспансерного спостереження як предиктор попередження акушерських ускладнень. В: Бабінець ЛС, редактор. Актуальні аспекти вищої медичної освіти за фахом «Загальна практика-сімейна медицина». Навчально-науковий посібник. Тернопіль: ФОП Осадца ЮВ; 2021, с. 625-627. ISBN 978-617-7793-53-2.
7. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній Ні. Фібринолітична активність плазми крові у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі різного ступеня ожиріння. В: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2023, с. 79-80.

8. Багній ЛВ., Геряк СМ., Багній НІ., Стельмах ОЄ. Особливості клініко-функціонального перебігу вагітності у жінок із неалкогольним стеатогепатитом та надмірною масою тіла на етапі диспансерного спостереження. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2021, с. 107.

9. Багній Л. Особливості лабораторного контролю у діагностиці неалкогольного стеатогепатиту у вагітних із надмірною масою тіла. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 99-100.

10. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ. Вплив ключових факторів ризику неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних. Запорізький медичний журнал. 2022;24(3):301-9.

11. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;1(47):5-13.

12. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ. Патогенетичні аспекти формування акушерських ускладнень у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки при надлишковій масі тіла (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:37-44.

13. Багній ЛВ. Клінічна характеристика неалкогольної жирової хвороби печінки у вагітних на тлі ожиріння різного ступеня. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:47-56.

14. Багній ЛВ. Клінічний перебіг пологів у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;(2):119–28.

15. Багній Л, Швамберк Е, Боампонг Е. Функціональний стан печінки у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом і надлишковою масою тіла. В:

Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 Квіт 13-15: Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 79.

16. Барабанчик О.В. Особливості клінічних проявів у пацієнтів з порушенням обміну сечової кислоти в поєднанні з ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2015;3(89):58-62.

17. Безпалько ЛЮ, Гаврилюк ОМ, Заячківська ОС, Гжегоцький МР. Роль пренатального метаболічного стресу у процесах клітинної реорганізації печінки (експериментальне дослідження). Таврійський медико-біологічний вісник. 2012; 1(57):301-2.

18. Бобрикович ОС. Гіперлептинемія у дітей та підлітків Прикарпаття з проявами метаболічного синдрому. Перинатологія и педіатрія. 2012;3(51):46-8.

19. Бойчук ОГ, Купчак, ІМ. Особливості впливу гепатобіліарної системи жінки на ефективність допоміжних репродуктивних технологій. Art of Medicine. 2019;1(1):48-51.

20. Бойчук ОГ. Комплекс лікувально-профілактичних заходів для жінок з неалкогольною жировою хворобою печінки на етапі підготовки до програм допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2016;(6):169-72.

21. Бойчук ОГ. Прогнозування неефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безплідністю та патологією печінки. Здоров'я жінки. 2016;(4):171-4.

22. Братусь ВВ. Метаболічний синдром: природа і механізми розвитку. Журнал АМН України. 2004;10(4):646-70.

23. Булавенко ОВ, Бондорчук ОВ, Гончаренко ОМ, Косьяненко СМ, Коньков ДГ. Динаміка маркерів метаболізму ліпідів при комбінованій профілактичній терапії вагітних із ожирінням та зниженим статусом вітаміну D. Репродуктивна ендокринологія. 2022;4(66):54-60.

24. Вдовиченко ВІ, Аксентійчук ХБ. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед помелих, які страждали на цукровий діабет 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2013;1(69): 41-6.

25. Візир ВА. Імунопатологія атеросклероза. Значення біологічних маркерів в оцінці кардіоваскулярного ризику. Український медичний часопис. 2010;2(76):76-83.

26. Квашенко ВП, Акімова ІК, Захаренко НФ, Пирогова ВІ. Патогенез метаболічних порушень у жінок з безпліддям на фоні ожиріння (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2014;(10):39-42.

27. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», прийнята 18ою Генеральною асамблеєю ВМА. Гельсінкі, 1964. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text.

28. Гнатко ОП. Особливості матково-плацентарного та плодового кровотоку у вагітних з анемією та нейроциркуляторною астеною за гіпотонічним типом. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2010;1(97):393-401.

29. Гопцій ОВ, Ащеулова ТВ, Амбросова ТМ, Ковальова ОМ. Гіперцитокінемія та гіперлептинемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. Журнал Академії медичних наук України. 2009; 15(3):582-9.

30. Горшунська МЮ, Караченцев ЮІ, Красова НС. Рівні адипонектину у хворих на цукровий діабет II типу за зіставленням з класичними та новітніми чинниками атерогенезу. Ендокринологія. 2007;12(2):250-61.

31. Грищенко ВІ. Перерозподіл фракцій ліпопротеїдів сироватки у жінок з фізіологічною вагітністю та з вагітністю високого ризику. Український медичний часопис. 2000;3(17):114-7.

32. Грищенко ОВ, Лахно ІВ. Корекція порушень ліпідного обміну у вагітних із преeklampсією. . Obstetrics. Gynecology. Genetics'. 2017;3(1):19-24.

33. Дербак МА, Архій ЕЙ, Коваль ВЮ, Дербак ЯС. Використання антралю у комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит із супутнім стеатозом печінки. Науковий вісник Ужгородського університету. 2011;2(41):304-7.
34. Дубоссарська ЗМ, Дука ЮМ. Роль ожиріння в структурі невиношування вагітності. *Reproductive endocrinology*. 2011;2:9–15
35. Жабченко ІА. Акушерські ризики у вагітних з ожирінням та шляхи їх мінімізації. *Здоров'я України*. 2016;3:27–29.
36. Журавльова ЛВ, Огнева ОВ, Журавльова АК. Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки: навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики. Харків: ХНМУ\$ 2018. 105 с.
37. Журавльова ЛВ, Огнева ОВ, Журавльова АК. Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки: навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики. – Харків: ХНМУ, 2018. – 105 с.
38. Камінський ВВ, Бойчук ОГ. Фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з патологією печінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2016;1(1):47-50.
39. Камінський ВВ, Коломійченко ТВ, Бойчук ОГ. Роль порушень мікробіоценозу кишківника у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з печінковими розладами та можливості їх корекції. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016;2(38):208-14.
40. Камінський ВВ. Материнські втрати від екстрагенітальної патології: клінічний аналіз "гірка наука". *Жіночий лікар*. 2012;3:5-7.
41. Камінський ВВ. Особливості харчування вагітних. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2015;2(36):117-22.

42. Камишніков ВС. Вплив поєднаних порушень функції ендотелію і ліпідного обміну на протікання вагітності у жінок з ожирінням. Клінічна лабораторна діагностика. 2011;10:17.

43. Ковальова ОМ. Вплив поліморфізма генів адренорецепторів на розвиток ожиріння і метаболічних порушень (огляд літератури). Журнал Академії медичних наук України. 2008;14(3):450-469.

44. Коломійцева АГ. Особливості показників гормонів та цитокінів при гестаційному ожирінні вагітних жінок. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2008;(1):76-9.

45. Коломійченко ТВ, Бойчук ОГ. Прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності у жінок з патологією печінки. Збірник наукових праць. 2016;(1):88.

46. Коньков ДГ, Булавенко ОВ, Боднарчук ОВ, Клімас ЛА. Особливості статусу вітаміну D та клінічна характеристика у жінок із помірним ожирінням при гестаційній ендотеліопатії. Вісник Вінницького медичного університету. 2022;26(2):239-247.

47. Коньков ДГ, Косьяненко СМ, Осттренюк РС, Льовкіна ОЛ. Оптимізація профілактики перинатальної патології у жінок із гестаційною ендотеліопатією. Репродуктивна ендокринологія. 2022;4(66):46-53.

48. Копиця МП, Біла НВ, Тітаренко НВ, Комір ІР. Ендотелін-1 і система цитокінів у хворих з метаболічним синдромом після перенесеного інфаркту міокарда. Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. 2009;25:148-51.

49. Ломова НА. Синдром системної запальної відповіді та вагітність (огляд літератури). Акушерство і гінекологія. 2012;1:23-7.

50. Магальяс ВМ. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. БДМА. 2001;42(1):42-51.

51. Макаров Ю. Протікання вагітності і пологів у пацієнток з ожирінням. Акушерство, гінекологія, репродукція. 2011;5(1):22-8.

52. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ 2018. с.112.
53. Маркін ЛБ, Шатилович КЛ. Значення кількісної оцінки стану матково-плацентарно-плодового кровообігу у прогнозуванні наслідків вагітності та пологів. Педіатрія, акушерство та гінекол. 2011;73(3):91-9.
54. Маркін ЛБ. Ожиріння як фактор ризику маєринської та перинатальної патології. *Reproductive endocrinology*. 2011;2:6-8.
55. Маркін ЛБ, Филиппів ЗЗ. Удосконалена шкала комплексної оцінки стану плода при затримці його росту. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2010;72(2):54-8.
56. Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні : наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#n32>.
57. Мітченко ОІ, Романов ВЮ, Беляєва ТВ. Лептин у хворих з метаболічним синдромом II. Характеристики лептину та рецепторів до лептину залежно від проявів метаболічного синдрому. Український кардіологічний журнал. 2009;1:48-53.
58. Остафійчук СО. Аналіз акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з патологічною прибавкою маси тіла. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):180-4.
59. Ошовський ВІ. Зв'язок інсулінорезистентності на ранніх термінах гестації з ускладненнями вагітності та пологів. Результати когортного дослідження. Вісник морфології ВНМУ. 2016;1:94-101.
60. Пирогова ВІ. Патогенетичне обґрунтування корекції плацентарної недостатності у вагітних з ускладненим перебігом гестаційного процесу. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2011;(3):62-4.
61. Про затвердження Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку:

Розпорядження Кабінету Міністрів України від 26 липня 2018 року № 530-р.
Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-2018-%D1%80#Text>

62. Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих» МОЗ України від 03.03.2023 №427 Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0427282-23#Text>

63. Свінціцький АС, Соловійова ГА, Динник НВ, Богомаз ВМ, Бака ОМ. Модифікація способу життя шляхом корекції харчової поведінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Сучасна гастроентерологія. 2017;(2):23-7.

64. Сенчук АЯ, Цапенко ТВ, Слободяник ОЯ. Біофізичний профіль плода у вагітних з аліментарно-конституційним ожирінням. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2000;1:90-2.

65. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Гавловський ОД, Мандрика ЛЮ. Антиоксидантно-прооксидантний статус у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу у динаміці комплексного патогенетичного лікування. Вісник проблем біології та медицини. 2013;3(102):211-6.

66. Старостіна ЄГ. Принципи раціонального харчування в терапії ожиріння. Частина I. Кардіологія. 2001;5:94-9.

67. Старостіна ЄГ. Принципи раціонального харчування в терапії ожиріння. Частина II. Кардіологія. 2001;8:87-92.

68. Степанов ЮМ. Результати обсерваційного перехресного дослідження PRELID 2 (2015–2016). Частина 1. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки, характеристика супутньої патології, метаболічного синдрому та його окремих критеріїв у пацієнтів, які звертаються до терапевтів і гастроентерологів в Україні Gastroenterologia. 2019;53(1):26-33.

69. Тарасенко К, Громова А. Особливості метаболічних змін у вагітних жінок з ожирінням III ступеня. Експериментальна і клінічна медицина. 2020;71(2):207-10.

70. Тарасенко КВ, Громова АМ. Ожиріння у вагітних–патогенетичний

фактор ризику порушень гепатобіліарної системи. Таврический медико-биологический вестник. 2011; 3(55):235-7.

71. Тарасенко КВ. Взаємозв'язок акушерських ускладнень з метаболічними порушеннями у жінок з ожирінням різного ступеня. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(2):172-6.

72. Тітов ВН. Лептин и адипонектин в патогенезі метаболічного синдрому. Клінічна медицина. 2014;4:27-38.

73. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит: наказ МОЗ України від 06 листопада 2014 року № 826 Available from: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2014_826_ukpmd_nstpt.pdf

74. Фадеєнко ГД, Нікіфорова ЯВ. Особливості харчової поведінки хворих на неалкогольний стеатогепатит з надлишковою масою тіла або ожирінням на тлі артеріальної гіпертензії. Сучасна гастроентерологія. 2016;2;7-14.

75. Філіппова ОЮ. Процеси перекисного окислення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Лікарська справа. 2013;7:36-42.

76. Хміль СВ, Франчук УЯ, Маланчук ЛМ, Франчук МВ. Оптимізація діагностики ступеня тяжкості преєклампсії на тлі метаболічного синдрому з оцінкою психосоматичного стану жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;(1):149-53.

77. Хміль СВ, Франчук УЯ. Особливості перебігу вагітності у жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури). Вісник наукових досліджень. 2018;(4):16-9.

78. Чернишов ВА. Пацієнт з артеріальною гіпертензією і дисліпідемією: наскільки ефективні профілактичні втручання. Український терапевтичний журнал. 2008;3:42-51.

79. Шурпяк СО, Пирогова ВІ. Репродуктивне здоров'я і коморбідні стани. Аспекти діагностики, лікування і реабілітації. Львів: Простір-М; 2018. 224 с.
80. Abenhaim HA, Kinch RA, Morin L, Benjamin A, Usher R. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275(1):39-43.
81. Acosta A, Streett S, Kroh MD, Cheskin LJ, Saunders KH, Kurian M et al. White paper AGA: POWER – practice guide on obesity and weight management, education, and resources. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;15(5):631-49.
82. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005 Jan;42(1):132-8.
83. Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: review and meta-analyses. *Clin Nutr* 2019 Oct;38(5):2023-30.
84. Ajmera V et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2017 Jan;65(1):65-77.
85. Akturk M, Altinova A, Mert I, Dincel A, Sargin A, Buyukkagnici U, et al. Asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in women with gestational diabetes, *Endocrine.* 2010 Aug;38(1):134-41.
86. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion Number 549: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Jan;121(1):213-7..
87. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple non-invasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013; 145(4):782-9 e4.

88. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846-54.
89. Angulo P, Machado MV, Diehl AM. Fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and clinical implications. *Semin Liver Dis*. 2015;35:132-45.
90. Araujo JA, Zhang M, Yin F. Heme oxygenase-1, oxidation, inflammation, and atherosclerosis, *Front. Pharmacol*. 2012 Jul 19;3:119.
91. Arias-Loste MT, Fabrega E, Lopez-Hoyos M, Crespo J. The crosstalk between hypoxia and innate immunity in the development of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *BioMed Res. Int*. 2015;2015:319745.
92. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Levy P, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J. Hepatol*. 2012 Jan;56(1):225-33.
93. Aye IL, Rosario FJ, Powell TL, Jansson T. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(41):12858-63.
94. Ayonrinde OT, Adams LA, Mori TA, Beilin LJ, de Klerk N, Pennell CE, White S, et al. Sex differences between parental pregnancy characteristics and nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *Hepatology*. 2018;67:108-22.
95. Azzaroli F, Mazzella G, Marchesini G, Brodosi L, Petroni ML. Fatty liver in pregnancy: a narrative review of two distinct conditions. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2020;14(2):127-35.
96. Bahniy LV, Heryak SM, Bahniy NI. Functional condition of the liver in pregnant with non-alcoholic steatohepatitis and overweight. In: Abstracts of II International Scientific and Practical Conference Innovative development of science and education; 2020 April 26-28; Athens. Athens; 2020. p. 62-64.
97. Bahniy L, Heryak V, Korda M. Cytokine's level during the pregnancy with non-alcoholic steatohepatitis and obesity under the developed complex therapy program. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє

за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2023, с. 103-104.

98. Bahniy L. Clinical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in pregnant women with varying degrees of obesity. In: Abstract book EASL NAFLD Summit 2022; 2022 September 15-17; Dublin. Dublin; 2022. p. 115-117.

99. Bahniy L. Cytokine's level during the pregnancy with MASH and obesity under the developed complex therapy program. In: Abstract book EASL SLD Summit 2023; 2023 September 21-23; Prague. Prague; 2023. p. 76-77.

100. Bahnii LV, Heriak SM, Bahnii NI. The state of cytokine profile in pregnant women with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of non-alcoholic steatohepatitis with varying degrees of comorbid obesity under the influence of the developed complex therapy program. Zaporozhye medical journal. 2023 Mar;25(2):136-141.

101. Bahniy L, Heryak S, Bahniy N. Nonalcoholic Fatty Liver disease: Approaches in the Development of Obstetric Complications in the Pregnant Woman with Overweight. Acta Scientific Gastrointestinal Disorders. 2021 Sep;4(9):43-50.

102. Bakrania BA, Spradley FT, Satchell SC, Stec DE, Rimoldi JM, Gadepalli RSV et al. Heme oxygenase-1 is a potent inhibitor of placental ischemia-mediated endothelin-1 production in cultured human glomerular endothelial cells, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2018c Mar 1;314(3): R427–R432.

103. Bartiromo M, Nardolillo M, Ferrara S, Russo G, Miraglia Del Giudice E, Di Sessa A. The challenging role of micro-RNAs in non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity: is it time for a new era? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2023 Jul-Dec;17(8):817-24.

104. Basaranoglu M, Basaranoglu G. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2013 Feb 28;19(8):1166-72.

105. Bastard JP, Maachi M, van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of

glucose uptake both in vivo and in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 May;87(5):2084-9.

106. Bavoux F, Georges P, Bouy M, Leroy B. Growth retardation and amino acids. Analysis of maternal plasma and amniotic fluid. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1977 Oct;6(7):931-40.

107. Bellentani S, Baroni GS, Piscaglia F. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma. *Clinical Liver Disease.* 2016;8(4):105-7.

108. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017 Jan;37(Suppl 1):81-4.

109. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017 Dec;390(10113):2627-42.

110. Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public issue. *Eur J Pediatric.* 2014;173:131-9.

111. Bhat G, Baba CS, Pandey A, Kumari N. Insulin resistance and metabolic syndrome in nonobese Indian patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Trop Gastroenterol.* 2013 Jan-Mar;34(1):18-24.

112. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58:593-608.

113. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63:764-75.

114. Boychuk AG. Polymorphic gene variants of endothelial nitric oxide synthase in women with infertility and a hepatobiliary system violation. *Reports of Vinnytsia National Medical University.* 2017;19(1),74-7.

115. Boychuk OG, Ebae NEN, Kolomiichenko TV, Zhdanovich OI, Savchenko AS. Intrahepatic cholestasis of pregnant women after the use of assisted reproductive technologies. *World Science*. 2021;2(63):1-7.
116. Boychuk OH. Perinatal complications in high-risk pregnancies as a result of vascular regulation disorders. *Pharmacia*. 2018;65(4):0428-0296.
117. Brandon J Perumpail, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 21; 23(47):8263-76.
118. Bredman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*. 2018 Jul;24(7):908-22.
119. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Suman A, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017 Apr;65(4):1132-44.
120. Brumbaugh DE, Tearse P, Cree-Green M, Fenton LZ, Brown M, Scherzinger A, et al. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr*. 2013;162:930-6 e931.
121. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011 Mar;53(3): 810-20.
122. Brunt EM. Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Clin Pathol*. 2007 Nov;128(5):837-47.
123. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S47-S64.
124. 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 (Baltimore, MD)*. 2018 Jan;67(1):328-57.

125. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology, and the American gastroenterological association. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):2005-23.
126. Che D, Adams S, Zhao B, Qin G, Jiang H. Effects of dietary L-arginine supplementation from conception to post-weaning in piglets. *Curr. Protein Pept. Sci*. 2019;20(7):736-49.
127. Chen J, Zhou H, Jin H, Liu K. Role of Inflammatory Factors in Mediating the Effect of Lipids on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Two-Step, Multivariable Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2022;14(20):4434.
128. Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *PLOS ONE*. 2012;7(9):45693.
129. Chigusa Y, Tatsumi K, Kondoh E, Fujita K, Nishimura F, Mogami H et al. Decreased lectin-like oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) and low Nrf2 activation in placenta are involved in preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012 Oct;97(10):E1862–E1870.
130. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, Wong GL, Wong SK, Sollano J, et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-part 2: management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):86-98.
131. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, Curtis KM. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Journal compilation. The International Association for the Study of Obesity. Obesity Reviews*. 2007 Sep;8(5):385-94.
132. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Bonino F, Brunetto MR. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *Journal of viral hepatitis*. 2007 May;14(5):360-9.

133. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012;142:711-25.e6.
134. Davies GAL, Maxwell C, McLeod L. Obesity in Pregnancy SOGC Clinical Practice Guideline. February 2010;239:165-73.
135. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 14;22(2):681-703.
136. Deepika J, Rakesh K, Veena C, Sushila K. Effect of Body Mass Index on Pregnancy Outcomes in Nulliparous Women Delivering Singleton Babies: Observational Study. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2012 Aug;62(4):429-31.
137. Denisov NV. Non-alcoholic fatty liver disease as a new component of the metabolic syndrome in the light of modern methods of diagnosis. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017; 9(1):34-41.
138. Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Zechner R, Kostner GM. Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Apr;64(4):704-12.
139. Devlieger R. The impact of obesity on female reproductive function. *Obesity Reviews*. 2008;9(2):181-2.
140. Dinarello C. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(1):170-77.
141. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr. Physiol*. 2013 Apr;3(2):785-97.
142. Dodd JM, Grivell RM, Nguyen AM, Chan A, Robinson JS. Maternal and perinatal health outcomes by body mass index category. *Aust NZ J ObstetGyn*. 2011;51:136-40.
143. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):705-12.

144. Dowman JK, Newsome PN, Tomlinson JW. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010;103:71-83.
145. Duan Y, Pan X, Luo J, Xiao X, Li J, Bestman PL, Luo M. Association of Inflammatory Cytokines With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Immunology*. 2022;6(13):880298.
146. Dufour JF, Anstee QM, Bugianesi E, Harrison S, Loomba R, Paradis V, et al. Current therapies and new developments in NASH. *Gut*. 2022 Jun16;71(10):2123-34.
147. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(12):1537-43.
148. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65:1557-65.
149. Lee YW, Yarrington CD. Obstetric Outcomes in Women with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2017;15(8):387-92.
150. Dumolt JH, Browne RW, Patel MS, Rideout TC. Malprogramming of Hepatic Lipid Metabolism due to Excessive Early Cholesterol Exposure in Adult Progeny. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2019 Jan; 63(2):e1800563.
151. Dyah A, Rahadina R. Metabolic associated fatty liver disease and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2021;7(3),305-11.
152. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016 Jun;59(6):1121-40.
153. Ebye Nsan Ekom Nsed, Voichuk OH. Особливості гормонального гомеостазу жінок із безпліддям та внутрішньопечінковим холестазом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;(1):83-8.

154. Echeverria C, Eltitb F, Santibanezd JF, Gatica S, Cabello-Verrugio C, Simon F. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2020 Feb 1;1866(2):165414.

155. El-Emshaty HM, Nasif WA, Mohamed IE. Serum cytokine of Il-10 and Il-12 in chronic liver disease: the immune and inflammatory response. *Dis Markers*. 2015;2015:707254.

156. Estes, C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):123-33.

157. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of the Diabetes (EASD); European Association for the Study of the Obesity (EASO). EASL-EASD, EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402.

158. Farrell G. Haczeyni F, Chitturi Sh. Pathogenesis of NASH: How Metabolic Cmplications of overnutrition Favour Lipotoxicity and Pro-Inflammatory Fatty Liver Disease. *Obesity, Fatty Liver and Liver Cancer, Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1061:19-44.

159. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi, ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1017-25.

160. Federico A, Dallio M, Godos J, Loguercio C, Salomone F. Targeting gut-liver axis for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: translational and clinical evidence. *Transl Res*. 2016;167:116-24.

161. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus JV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP reports: innovation in hepatology*. 2021;3(5):100322.

162. Friedman SL, Brent A, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*. 2018 Jul;24(7):908-22.

163. Geier A, Rinella ME, Balp MM, McKenna SJ, Brass CA, Przybysz R, et al. Real-World Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2021;19(5):1020-9.e7.

164. George EM, Warrington JP, Spradley FT, Palei AC, Granger JP. The hemeoxygenases: important regulators of pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol. Regul Integr Comp Physiol*. 2014 Oct;307(7):R769-77.

165. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: a potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;39:151-8.

166. Gines P, Gaupera I, Lammert F, Angeli P, Caballeria L, Krag A, et al. Screening for Liver Fibrosis in the General Population: A Call to Action. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2016. 1(3):256-60.

167. Golabi P, Sayiner M, Fazel Y, Koenig A. Current complications and challenges in nonalcoholic steatohepatitis screening and diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(1):63-71.

168. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the Prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1090-9.e1.

169. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;317(21):2207-25.

170. Gozzelino R, Jeney V, Soares MP. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2010;50:323-54.

171. Grattagliano I, Ubaldi E, Napoli L, Marulli CF, Nebiacolombo C, Cottone C, Portincasa P. Utility of noninvasive methods for the characterization of nonalcoholic liver steatosis in the family practice. The "VARES" Italian multicenter study. *Annals of Hepatology*. 2013;12(1):70-7.

172. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Analytical biochemistry*. 1982;126(1):131-8.

173. Guelinckx I, Devlieger R, Mullie P, Vansant G. The effect of a lifestyle intervention on dietary habits, physical activity and gestational weight gain in obese pregnant women: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010 Feb;91(2):373-80.

174. Gui S, Jia J, Niu X, Bai Y, Zou H, Deng J, Zhou R. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: A systematic review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15:88-96.

175. Gunatilake RP, Perlow JH. Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(2):106-19.

176. Gutierrez Sanchez LH, Tomita K, Guo Q, Furuta K, Alhuwaish H, Hirsova P, et al. Perinatal Nutritional Reprogramming of the Epigenome Promotes Subsequent Development of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2018;2:1493-512.

177. Guy CD, Suzuki A, Abdelmalek MF, Burchette JL, Diehl AM. Treatment response in the PIVENS trial is associated with decreased Hedgehog pathway activity. *Hepatology*. 2015;61:98-107.

178. Güzel SP, Sasani M, Erbaş O. Is Alpha-Lipoic Acid Effective in the Treatment of Obesity? *Journal of Experimental and Basic Medical Sciences*. 2022;3(3):206-12.

179. Hagström H, Höjjer J, Ludvigsson JF, Bottai M, Ekbom A, Hultcrantz R, et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016 Feb; 36(2):268-74.

180. Hannah Jr WN, Harrison SA. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20:339-50.

181. Harrison SA, Taub R, Neff, GW, Lucas KJ, et al. Resmetirom for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature medicine*, 10.1038/s41591-023-02603-1.
182. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec; 28 Suppl 4:64-70.
183. Hendrikx T, Walenbergh SM, Hofker MH, Shiri-Sverdlov R. Lysosomal cholesterol accumulation: Driver on the road to inflammation during atherosclerosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Obes. Rev*. 2014 May;15(5):424-33.
184. Herrera Martínez A, Palomares Ortega R, Bahamondes Opazo R, Moreno-Moreno P, Molina Puerta MAJ, Gálvez-Moreno MA. Hyperlipidemia during gestational diabetes and its relation with maternal and offspring complications. *Nutr. Hosp*. 2018 Apr 5;35(3):698-706.
185. Herring CM, Bazer FW, Johnson GA, Wu G. Impacts of maternal dietary protein intake on fetal survival, growth, and development. *Exp Biol Med*. (Maywood). 2018 Mar;243(6):525-33.
186. Hershman M, Mei R, Kushner T. Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Pregnancy and Maternal and Child Outcomes. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2019 Apr;15(4):221-8.
187. Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver — from homeostasis to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:88-110.
188. Hirsova P, Ibrahim SH, Gores GJ, Malhi H. Lipotoxic lethal and sublethal stress signaling in hepatocytes: relevance to NASH pathogenesis. *J Lipid Res*. 2016;57;1758-70.
189. Hodson L, Humphreys SM, Karpe F, Frayn KN. Metabolic signatures of human adipose tissue hypoxia in obesity. *Diabetes*. 2013 May;62(5):1417-25.
190. Hodson L. Adipose tissue oxygenation: Effects on metabolic function. *Adipocyte*. 2014 Jan 1;3(1):75-80.
191. Hoops E, Caimi G. Protein oxidation in metabolic syndrome. *Clinical and Investigative Medicine*. 2013;36(1):E1-E8.

192. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-67.
193. Houttu N, Morkkala K, Laitinen K. Overweight and obesity status in pregnant women are related to intestinal microbiota and serum metabolic and inflammatory profiles, *Clin. Nutr.* 2018 Dec;37(6 Pt A):1955-66.
194. Hsu C-N, Tain Y-L. Impact of Arginine Nutrition and Metabolism during Pregnancy on Offspring Outcomes Nutrients. 2019 Jul;11(7):1452.
195. Issa D, Patel V, Sanyal AJ. Future therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2018;38(Suppl 1):56-63.
196. Ivashkin VT, Drapkina OM et. al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients: DiREG 2 study results. *Zhurnal gastrojnterologii, gapotologii, koloproktologii.* 2015;25(6):31-41.
197. Ivorra C, Garcia-Vicent C, Chaves FJ, Monleón D, Morales JM, Lurbe E. Metabolomic profiling in blood from umbilical cords of low birth weight newborns. *J. Transl. Med.* 2012 Jul 9;10:142.
198. Jang C, Hui S, Lu W, Cowan AJ, Morscher RJ, Lee G, et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids. *Cell Metab.* 2018;27:351-61.e3.
199. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38.
200. Ji C, Kaplowitz N, Lau MY, Kao E, Petrovic LM, Lee AS. Liver-specific loss of glucose-regulated protein 78 perturbs the unfolded protein response and exacerbates a spectrum of liver diseases in mice. *Hepatology.* 2011;54:229-39.
201. Kaminskiy V, Boychuk O. The risk factors of obstetrical and perinatal complications of induced pregnancy in the women with liver pathology. *Reports of Vinnytsia National Medical University.* 2017;20(1):47-50.

202. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Metabolism*. 2017 Mar;68:119-32.
203. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):157-66.
204. Kharb S, Tiwari R, Nanda S. Markers of obesity and growth in preeclamptic and normotensive pregnant women. *J. Obstet Gynaecol*. 2017 Jul;37(5):610-5.
205. Khmil SV, Khmil MS, Malanchuk LM, Heriak SM, Korda IV, Malanchyn IM, et al. Hormonal profile in women with reproductive fails and metabolic disorders. *Medical and Clinical Chemistry*. 2023 Feb;(4):43-8.
206. Kim D, Kim Wr. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;15(4):474-85.
207. Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, Hinkle SN, Chen Z, Wallace ME et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease, *Obstet. Gynecol*. 2016 Jul;128(1):104-12.
208. Koh EH, Lee WJ, Lee SA, Kim EH, Cho EH, Jeong E, et al. Effects of alpha-lipoic Acid on body weight in obese subjects. *The American journal of medicine*. Jan;124(1):85.e1-8.
209. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *Journal of Hepatology*. 2018;68(2):362-75.
210. Kulie T, Slattengren A, Jackie Redmer J, Counts H, Eglash A, Schragger S. Obesity and Women's Health: An Evidence-Based Review. *JABFM*. 2011;24(1):75-85.
211. Kusminski CM, Scherer PE. Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue. *Trends Endocrinol. Metab*. 2012;23:435-43.

212. Kutchi I, Chellammal P, Akila A. Maternal Obesity and Pregnancy Outcome: in Perspective of New Asian Indian Guidelines. *J Obstet Gynecol India*. 2020 Apr; 70(2):138-44.

213. Lanthier N. Targeting Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Why and how? *World J Hepatol*. 2015 Sep 8;7(19):2184-8.

214. Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. *J Hum Nutr Diet*. 2022;35:250-64.

215. Lao TT. Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2020;68:2-11.

216. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt Ms, Bonekamp S, Kamel I, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013 Jul 1;178(1):38-45.

217. Lefere S, Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: crosstalk with metabolism. *JHEP Reports: Innovation Hepatol*. 2019;1:30-43.

218. Leiva A, de Medina CD, Salsoso R, Sáez T, San Martín S, Abarzúa F, et al. Maternal hypercholesterolemia in pregnancy associates with umbilical vein endothelial dysfunction: role of endothelial nitric oxide synthase and arginase II. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(10):2444-53.

219. Leiva A, Fuenzalida B, Barros E, Sobrevia B, Salsoso R, Saez T et al. Nitric oxide is a central common metabolite in vascular dysfunction associated with diseases of human pregnancy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(3):237-59.

220. Leiva A, Salsoso R, Saez T, Sanhueza C, Pardo F, Sobrevia L. Cross-sectional and longitudinal lipid determination studies in pregnant women reveal an association between increased maternal LDL cholesterol concentrations and reduced human umbilical vein relaxation. *Placenta*. 2015 Aug;36(8):895-902.

221. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 14;24(30):3361-73.
222. Leroux A, Ferrere G, Godie V, Cailleux F, Renoud ML, Gaudin F, et al. Toxic lipids stored by Kupffer cells correlates with their pro-inflammatory phenotype at an early stage of steatohepatitis. *J. Hepatol*. 2012 Jul;57(1):141-9.
223. Leung JC, Loong TC, Wei JL, Wong GL, Chan AW, Choi PC, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology*. 2017;65:54-64.
224. Levytska K, Kingdom J, Baczyk D, Drewlo S. Heme oxygenase-1 in placental development and pathology. *Placenta*. 2013 Apr;34(4):291-8.
225. Li N, Zhao H. Role of Carnitine in Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Other Related Diseases: An Update. *Frontiers in medicine*. 2021 Aug;8:689042.
226. Lieb W, Pencina MJ, Lanier KJ, Tofler GH, Levy D, Fox CS, Wang TJ, et al. Association of parental obesity with concentrations of select systemic biomarkers in nonobese offspring: the Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2009;58:134-7.
227. Lim A, van Schalkwyk M, Maani Hessari N, Petticrew MP. Pregnancy, Fertility, Breastfeeding, and Alcohol Consumption: An Analysis of Framing and Completeness of Information Disseminated by Alcohol Industry-Funded Organizations. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2019;80(5), 524-33.
228. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan W-S, Skoll A et al. Association between prepregnancy body mass index and severe maternal morbidity, *JAMA*. 2017 Nov 14;318(18):1777-86.
229. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014 Jun 30;5:4309.
230. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver

histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1389-97.

231. Lonardo A, Nascimbeni F, Targher G, Bernardi M, Bonino F, Bugianesi E, et al. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):471-83.

232. Loomba R, Rao F, Zhang L, Khandrika S, Ziegler MG, Brenner DA, et al. Genetic covariance between gamma-glutamyl transpeptidase and fatty liver risk factors: role of beta2-adrenergic receptor genetic variation in twins. *Gastroenterology*. 2010 Sep;139(3):836-45.

233. Loomba R, Schork N, Chen CH, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1784-93.

234. Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Jain R, Salotti J, Soaft L, et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology (Baltimore, MD)*. 2015 Apr;61(4):1239-50.

235. Luukkonen PK, Zhou Y, Nidhina Haridas PA, Dwivedi OP, Hyotylainen T, Ali A, et al. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD. *J Hepatol* 2017 Jul;67(1):128-36.

236. Machado M, Coutinho J, Carepa F, Costa A, Proenca H., Cortez-Pinto H. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1166-72.

237. Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, microbiota, obesity, and NAFLD: a dangerous quartet. *Int J Mol Sci*. 2016;17:481.

238. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metab*. 2016;23:591-601.

239. Mahady SE, George J. Exercise and diet in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1172-82.
240. Makkonen J, Pietilainen KH, Rissanen A, Kaprio J, Yki-Jarvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol*. 2009 May;50(5):1035-42.
241. Mamula O, Severinski NS, Mamula M, Severinski S. Complications during pregnancy, labor and puerperium in women with increased BMI at pregnancy term. *Cent Eur J Med*. 2009;4(1):71-5.
242. Mancuso P. Obesity and lung inflammation. *Journal of Applied Physiology*. 2010;108(3):722-8.
243. Manne V, Handa P, Kowdley K. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22:23-37.
244. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
245. Margni R. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 2001;46(3):181-7.
246. Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):577-94.e1.
247. Martel C, Allouche M, Esposti DD, Fanelli E, Boursier C, Henry C, et al. Glycogen synthase kinase 3-mediated voltage-dependent anion channel phosphorylation controls outer mitochondrial membrane permeability during lipid accumulation. *Hepatology*. 2013;57:93-102.
248. Masarone M, Rosato V, Dallio M, Gavina AG, Aglitti A, Loguercio C, et al. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid Med Cel Longev*. 2018 Jun 11;2018:9547613.

249. Matsuda M, Shimonura I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obesity Research and clinical practice*. 2013;7(5):330-41.

250. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010; 86(2):131-41.

251. Meghelli L, Vambergue A, Drumez E, Deruelle P, Complications of Pregnancy in Morbidly Obese Patients: What is the Impact of Gestational Diabetes Mellitus? *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2020 Jan;49(1):101628.

252. Metha M, Satsangi S, Duseja A. Can Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease co-exist? *J Clin Exp Hepatol*. 2017 Jun; 7(2): 121-6.

253. Milner K, Van der Poorten D, Xu A, Bugianesi E, Kench J, Lam K, et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 49(6):1926-34.

254. Min HK, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, et al. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*. 2012 May 2;15(5): 665-74.

255. Mintziori G, Polyzos SA. Emerging and future therapies for nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1937-46.

256. Mota M, Banini BA, Cazanave SC, Sanyal AJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65:1049-61.

257. Mykhailovska NS, Miniailenko LY. Dynamics of structural, functional and vegetative changes of heart under the influence of combined therapy with the use of ursodeoxycholic acid and L-arginine in patients with coronary heart disease associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Pathologia*. 2017 May;14(2):142-8.

258. Nascimento SL, Surita FG, Parpinelli MA, Siani S, Pinto e Silva JL. The effect of an antenatal physical exercise programme on maternal/perinatal outcomes

and quality of life in overweight and obese pregnant woman: a randomized clinical trial. *BJOG*. 2011 Nov;118(12):1455-63.

259. Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15:8713-42.

260. Nati M, Haddad D, Birkenfeld AL, Koch CA, Chavakis T, Chatzigeorgiou A. The role of immune cells in metabolism-related liver inflammation and development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:29-39.

261. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017 Feb 28;15(1):45.

262. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology.* 2010;52:774-88.

263. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related disease. *BioMed Research International.* 2014;2014:658913.

264. Nohr EA, Timpson NJ, Andersen CS, Smith GD, Olsen J, Sørensen TIA. Severe Obesity in Young Women and Reproductive Health: The Danish National Birth Cohort. *PLoS ONE.* 2009 Dec 24;4(12):e8444.

265. O'Brien T, Ray J, Chan W-S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Preeclampsia: A Systematic Overview. *Epidemiology.* May 2003;14(3):368-74.

266. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013;230:258-67.

267. Orci LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, Toso C. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 Oct;14(10):1398-411.

268. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care.* 2012 Apr;35(4):873-8.

269. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;37(Suppl 1):97-103.

270. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet. Gynecol*. 2011 Aug;118(2 Pt 1):305-12.

271. Ozturk Z, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2014 Apr 27;6(4):199-206.

272. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2013 Sep;59(3):550-6.

273. Pardo E, Arroyo P, Salomon C, Westermeier E, Salsoso R, Saez T et al. Role of equilibrative adenosine transporters and adenosine receptors as modulators of the human placental endothelium in gestational diabetes mellitus, *Placenta*. 2013 Dec;34(12):1121-7.

274. Paris T, George ES, Roberts SK, Tierney AC. The effects of diet and lifestyle interventions on insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;29(8):867-78.

275. Patel KR, White FV, Deutsch GH. Hepatic steatosis is prevalent in stillborns delivered to women with diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:152-8.

276. Patel S, Lawlor DA, Callaway M, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Fraser A. Association of maternal diabetes/glycosuria and pre-pregnancy body mass index with offspring indicators of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Pediatr*. 2016;16:47.

277. Peltier M. R.Immunology of term and preterm labor. *Reproductive biology and endocrinology*. 2003;1:122.

278. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Soderling J, Pasternak B, Stephansson O, et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal

overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons, *BMJ*. 2017 Jun 14;357:j2563.

279. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1-e13.

280. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65:1062-79.

281. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol*. 2017;42:92-108.

282. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Metabolism*. 2015;64:60-78.

283. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. Nonalcoholic fatty liver disease: multimodal treatment options for a pathogenetically multiple-hit disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:272-84.

284. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:365-83.

285. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. The multi-hit process and the antagonistic roles of tumor necrosis factor-alpha and adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease. *Hippokratia*. 2009;13:127.

286. Poniedzialek-Czajkowska E, Mierzynski R, Szymula D, Leszczynska-Gorzela B, Oleszczuk J. Intercellular adhesion molecule and endogenous NOS inhibitor: asymmetric dimethylarginine in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *J. Diabetes Res*. 2016;2016:1342643.

287. Portillo Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2231-38.

288. Puppala S. Primate fetal hepatic responses to maternal obesity: epigenetic signaling pathways and lipid accumulation. *J Physiol*. 2018 Dec;596(23):5823-37.

289. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007 Oct;46(4):1081-90.

290. Qian Y, Zhang Y, Fan X, Yan H, Li X, Fan Y, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adverse Pregnancy Outcomes in Women With Normal Prepregnant Weight. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023 Jan 17;108(2):463-471.

291. Qu A, Taylor M, Xue X, Matsubara T, Metzger D, Chambon P, et al. Hypoxia-inducible transcription factor 2 α promotes steatohepatitis through augmenting lipid accumulation, inflammation, and fibrosis. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):472-83.

292. Ram M, Berger H, Lipworth H, Geary M, McDonald SD, Murray-Davis B, et al., DOH-Net (Diabetes, Obesity and Hypertension in Pregnancy Research Network) and SOON (Southern Ontario Obstetrical Network) Investigators. The relationship between maternal body mass index and pregnancy outcomes in twin compared with singleton pregnancies. *International journal of obesity*. 2020;44(1):33-44.

293. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges and perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-112.

294. Ratziu V, Bellantani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):372-84.

295. Ratziu V, Francque S, Sanyal A. Breakthroughs in therapies for NASH and remaining challenges. *Journal of hepatology*. 2022;76(6):1263-78.

296. Ratziu, V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al., FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose

ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology*. 2011;54(5):1011-19.

297. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama*. 2015; 313(22):2263-73.

298. Rodrigues-Krause J, Krause M, Rocha IMGD, Umpierre D, Fayh APT. Association of l-Arginine Supplementation with Markers of Endothelial Function in Patients with Cardiovascular or Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Dec 20;11(1):15.

299. Rougée LR, Miyagi SJ, Collier AC. Obstetric obesity is associated with neonatal hyperbilirubinemia with high prevalence in native hawaiians and pacific island women. *Hawaii J Med Public Health*. 2016;75(12):373.

300. Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, Best JD, Jenkins AJ, Desmond PV. Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*. 2005;28:1222-4.

301. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Basta A. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: A preliminary report. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2006 Aug;99(2):146-52.

302. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8):356.

303. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016 Jan;126(1):12-22.

304. Sankaralingam S, Jiang Y, Davidge ST, Yeo S. Effect of exercise on vascular superoxide dismutase expression in high-risk pregnancy. *Am J Perinatol*. 2011 Dec;28(10):803-10.

305. Sankaralingam S, Xu Y, Sawamura T, Davidge ST. Increased lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in the maternal vasculature of women with preeclampsia: role for peroxynitrite. *Hypertension*. 2009 Feb;53(2):270-7.

306. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675-1685.

307. Sarkar M, Grab J, Dodge JL, Gunderson EP, Rubin J, Irani RA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *Journal of hepatology*. 2020;73(3):516-22.

308. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012;36(1):13-20.

309. Savard C, Tartaglione EV, Kuver R, Haigh WG, Farrell GC, et al. Synergistic interaction of dietary cholesterol and dietary fat in inducing experimental steatohepatitis. *Hepatology*. 2013 Jan;57(1):81-92.

310. Saxena S, Thimmaraju KV, Srivastava P, Mallick A, Das B, Sinha N, et al. Role of dyslipidaemia and lipid peroxidation in pregnancy induced hypertension, *Journal of Clinical and Scientific Research*. 2015 Jul;4(3):205-12.

311. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi Z. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and Rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016 May;20(2):205-14.

312. Schwarz JM, Noworolski SM, Erkin-Cakmak A, Korn NJ, Wen MJ, Tai VW, et al. Effects of dietary fructose restriction on liver fat, de novo lipogenesis, and insulin kinetics in children with obesity. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):743-52.

313. Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P, et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010 Jun;95(6):2892-6.

314. Serra C, Dajti E, De Molo C, Montaguti E, Porro A, Seidenari A, et al. Utility of Doppler-Ultrasound and Liver Elastography in the Evaluation of Patients

with Suspected Pregnancy-Related Liver Disease. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(4):1653.

315. Serviddio G, Bellanti F, Vendemiale G, Altomare E. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011;5:233-44.

316. Sheldon RD, Padilla J., Jenkins NT, Laughlin MH. Chronic NOS inhibition accelerates NAFLD progression in an obese rat model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;15(308): G540-9.

317. Shen C, Zhao CY, Wang W, Wang YD, Sun H, Cao W, et. al. The relationship between hepatic resistin overexpression and inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:39.

318. Shingairai A, Wang Y, Dickinson S. Relationship between maternal obesity and prenatal, metabolic syndrome, obstetrical and perinatal complications of pregnancy in Indiana, 2008–2010. Feresu et al. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2015 Oct 16;15:266.

319. Simonen P, Kotronen A, Hallikainen M, Sevastianova K, Makkonen J et al. Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity. *J. Hepatol*. 2011 Jan;54(1):153-9.

320. Skrypnyk I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Experimental oncology*. 2017;38(4):308-11.

321. Skvarca A. Adiponectin/leptin ratio and insulin resistance in pregnancy. *J Int Med Res*. 2013;41(1):123-8.

322. Smart NA, King N, McFarlane JR, Graham PL, Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018 Jul;52(13):834-43.

323. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, Janssen RC, Babcock L, Ir D, Young B, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun.* 2018;9:4462.
324. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2016;61:1282–1293.
325. Song B-J, Abdelmegeed MA, Hendeson LE, Yoo SH, Wan J. Increased Nitroxidative Stress Promotes mitochondrial dysfunction in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2013;2013:781050:14 p.
326. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: the significance of histological disease severity in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:16-25.
327. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes. Res.* 2004 Mar;12(3):454-60.
328. Soresi M, Noto D, Cefalu AB, Martini S, Vigna GB, Fonda M, et al. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis society. *ActaDiabetol.* 2013;50:241-9.
329. Stepanov Y, Kosynska S. Features of Ursodeoxycholic Acid Use in Various Pathologies of Hepatobiliary Tract and Other Organs and Systems. *GASTRO.* 2022 Feb;4(54):129-35.
330. Szulinska M, Musialik K, Suliburska J. The effect of L-arginine supplementation on serum resistin concentration in insulin resistance in animal models. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2014;18(4):575-80.
331. Sanchez-Aranguren LC, Prada CE, Riano-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front. Physiol.* 2014 Oct 10;5:372.
332. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.* 2014 May;60(5):1090-6.

333. Tessari P, Coracina A, Cosma A, Tiengo A. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009;19:291-302.
334. Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut.* 2016;65:2035-44.
335. Tilg H., Moshen A.R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010; 52:1836-46.
336. Tkachenko VI. Obesity and Pregnancy: Management and Prevention of Risk Factors (Distance Learning Lecture). *Family Medicine.* 2020;(4):6-11.
337. Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, van der Post JA, Gluckman PD, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG.* 2013;120:548-553.
338. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015 Aug;149(2):367-78.e5.
339. Walenbergh SM, Koek GH, Bieghs V, Shiri-Sverdlov R. Non-alcoholic steatohepatitis: The role of oxidized low-density lipoproteins. *J Hepatol.* 2013 Apr;58(4):801-10.
340. Wesolowski SR, Kasmi KC, Jonscher KR, Friedman JE. Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2017;14:81-96.
341. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *Journal of Hepatology.* 2016;64(4):933-45.
342. Wieckowska IA, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Seminars in Liver Disease.* 2008;28(4):386-95.
343. Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet.* 2014 Nov 29;384(9958):1953-97.

344. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017- Part 1: Definition, risk factors and assessment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018 Jan;33(1):70-85.

345. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):547-55.

346. Wróblewski A, Strycharz J, Świdowska E. Molecular Insight into the Interaction between Epigenetics and Leptin in Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2019 Aug 12;11(8):1872.

347. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*. 2009 May;37(1):153-68.

348. Wu G, Bazer FW, Satterfield MC, Li X, Wang X, Johnson GA, et al. Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals. *Amino Acids*. 2013 Aug;45(2):241–256.

349. Yang M, Xu D, Liu Y, Guo X, Li W. Combined serum biomarkers in non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131664.

350. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Nov;2(11):901-10.

351. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013;499:97-101.

352. Young TK, Woodmansee B. Factors that are associated with cesarean delivery in a large private practice: the importance of prepregnancy body mass index and weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Aug;187(2):312-8.

353. 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 (Baltimore, Md)*. 2016; 64(1):73-84.
354. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. *Transplantation*. 2019;103:22-7.
355. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011;53:1874-82.
356. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24.
357. Zahran WE, Salah El-Dien KA, Kamel PG, El-Sabawy AS. Efficacy of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-10. Analysis in the Follow-up of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. *Indian J Clin Biochem*. 2013;28(2):141-6.
358. Zambon M, Mandò C, Lissoni A, Anelli GM, Novielli C, Cardellicchio M et al. Inflammatory and oxidative responses in pregnancies with obesity and periodontal disease. *Reprod. Sci*. 2018 Oct;25(10):1474-84.
359. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front. Med*. 2013;7:207-22.
360. Zhou Z, Xu MJ, Cai Y, Wang W, Jiang JX, Varga ZV, et al. Neutrophil-hepatic stellate cell interactions promote fibrosis in experimental steatohepatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;5:399-413.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць здобувача за темою дисертації:

1. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ. Патогенетичні аспекти формування акушерських ускладнень у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки при надлишковій масі тіла (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:37-44. DOI: 10.11603/24116-4944.2020.2.11835

2. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ. Особливості клініко-лаборних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;1(47):5-13. DOI: 10.35278/2664-0767.1(47).2021.242659

3. Багній ЛВ. Клінічна характеристика неалкогольної жирової хвороби печінки у вагітних на тлі ожиріння різного ступеня. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;(2):47-56. DOI: 10.11603/24116-4944.2021.2.12606

4. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ. Вплив ключових факторів ризику неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних. Запорізький медичний журнал. 2022;24(3):301-309. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.3.252654 **(WEB OF SCIENCE)**.

5. Багній ЛВ. Клінічний перебіг пологів у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;(2):119-128. DOI: 10.11603/24116-4944.2022.2.13482

6. Bahniі LV, Heriak SM, Bahniі NI. The state of cytokine profile in pregnant women with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of non-alcoholic steatohepatitis with varying degrees of comorbid obesity under the influence of the developed complex therapy program. Zaporozhye medical journal. 2023

Mar;25(2):136-141. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.2.268274 (WEB OF SCIENCE).

7. Bahniy L, Heryak S, Bahniy N. Nonalcoholic Fatty Liver disease: Approaches in the Development of Obstetric Complications in the Pregnant Woman with Overweight. Acta Scientific Gastrointestinal Disorders. 2021 Sep;4(9):43-50. DOI: 10.31080/ASGIS.2021.04.0305

8. Багній Л, Швамберк Е, Боампонг Е. Функціональний стан печінки у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом і надлишковою масою тіла. В: Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 79.

9. Bahniy LV, Heryak SM, Bahniy NI. Functional condition of the liver in pregnant with non-alcoholic steatohepatitis and overweight. In: Abstracts of II International Scientific and Practical Conference Innovative development of science and education; 2020 April 26-28; Athens. Athens; 2020. p. 62-64.

10. Багній ЛВ. Патогенетичні передумови акушерських ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом і надлишковою масою тіла. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Імплементация міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології; 2020 лют. 27-28; Тернопіль. Тернопіль; 2020, с. 72.

11. Багній Л. Особливості лабораторного контролю у діагностиці неалкогольного стеатогепатиту у вагітних із надмірною масою тіла. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 99-100.

12. Багній ЛВ. Особливості лабораторного контролю у діагностиці неалкогольного стеатогепатиту у вагітних із надмірною масою тіла. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання сучасного акушерства; 2021 квіт. 8-9; Тернопіль. Тернопіль; 2021, с.94-95.

13. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній НІ, Стельмах ОЄ. Особливості клініко-функціонального перебігу вагітності у жінок із неалкогольним стеатогепатитом

та надмірною масою тіла на етапі диспансерного спостереження. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2021, с. 107.

14. Багній Л. Оцінка ліпідограми у вагітних з неалкогольною жирковою хворобою печінки на тлі різного ступеня ожиріння. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2022 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2022, с. 73.

15. Bahniy L. Clinical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in pregnant women with varying degrees of obesity. In: Abstract book EASL NAFLD Summit 2022; 2022 September 15-17; Dublin. Dublin; 2022. p.115-117.

16. Багній ЛВ. Клінічний перебіг пологів у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння різного ступеня. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології; 2023 квіт. 6-7; Тернопіль. Тернопіль; 2023, с. 76-78.

17. Bahniy L, Heryak V, Korda M. Cytokine's level during the pregnancy with non-alcoholic steatohepatitis and obesity under the developed complex therapy program. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2023, с. 103-104

18. Bahniy L. Delayed interval delivery in multifetal pregnancy. In: Open Medical Institute Maternal and Infant Health; 2023 May 14-20; Salzburg. Salzburg; 2023, p. 25-32.

19. Багній ЛВ, Геряк СМ, Багній Ні. Фібринолітична активність плазми крові у вагітних з неалкогольною жирковою хворобою печінки на тлі різного ступеня ожиріння. В: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2023, с. 79-80.

20. Bahniy L. Cytokine's level during the pregnancy with MASH and obesity under the developed complex therapy program. In: Abstract book EASL SLD Summit 2023; 2023 September 21-23; Prague. Prague; 2023. p. 76-77.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XXIV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- II International Scientific and Practical Conference (Athens, 26-28 April 2020) *(публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Імплементція міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (м. Тернопіль, 13-14 листопада 2020 р.) *(усна доповідь)*;
- XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 8-9 квітня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
- Підсумкова LXIV науковопрактична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) *(стендова доповідь і публікація)*;
- XV з'їзд Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (м. Київ, 21-22 жовтня 2021 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Науковий симпозіум з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (м. Тернопіль, 16-17 грудня 2021 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- XXVI міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- «EASL NAFLD Summit 2022» (Dublin, 15-17 September 2022) *(Е-постерна доповідь і публікація)*;

- XXVII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Open Medical Institute. Seminar-training «Maternal and Infant Health» (Salzburg, 14-20 May 2023) *(усна доповідь)*;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (м. Тернопіль, 6-7 квітня 2023 р.) *(усна доповідь)*;
- Підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.) *(стендова доповідь і публікація)*;
- «EASL SLD Summit 2023» (Prague, 21-23 September 2023) *(Е-постерна доповідь і публікація)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної та лікувальної роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
проф. Василь ПОГОРІЛИЙ



« 09 » 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
Розроблювачі: Багній Ліна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.
4. **Впроваджено:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« 07 » 05 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Ольга БУЛАВЕНКО

ДОДАТОК В.2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Делег. РМО ВММУ
 ім. М.І. Пирогова
 проф. Анатолій Григорак

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

«11» 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: корекція обмінних процесів у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння
2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
 Розроблювачі: Багній Ліна Вікторівна.
3. Джерела інформації: Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України – 2021, - №1(47) – С. 5-13.
4. Впроваджено: впроваджено у навчальний процес у матеріалі лекції і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів
5. Термін впровадження: з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. Показники ефективності: посилення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«11» 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження

зачем кафедри ГАП
 РМО ВММУ ім. Пирогова М.Х.
 Ольга Горбатюк

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 ВНІ / ВМКЛ "ЦМтаД"
 Володимир ПРІСЯЖНЮК
 Керівник підписує, в якому проведено впровадження
 08 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція обмінних процесів у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021, - №1(47) – С. 5-13.
4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології.
5. **Термін впровадження:** з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 43 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у 43,5 % вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.


«08» 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Ольга БУЛАВЕНКО



ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчальної роботи
та рекрутації Волинського національного
університету імені Лесі Українки
професор  Юрій ГРОМИК

«19» жовтня 2023 р.




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція обмінних процесів у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021. - №1(47) – С. 5-13.
4. **Впроваджено:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«19» жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри акушерства,
гінекології, педіатрії та дитячої
хірургії Волинського національного
університету імені Лесі Українки
к.м.н., доцент

 Тарас МАРТИНЮК

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Генеральний директор
 КП "Волинське обласне територіальне
 медичне об'єднання захисту материнства
 і дитинства" Волинської обласної ради
 _____ Ірина ГОРАВСЬКА

«17» жовтня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** корекція обмінних процесів у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна
- 3. Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021. - №1(47) – С. 5-13.
- 4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології..
- 5. Термін впровадження:** з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 43 пацієнток.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
- 8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у 43,5 % вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на надлишкової маси тіла та ожиріння.
- 9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«17» жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 медичний директор з акушерства
 і гінекології, _____



_____ Роман САВКА

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної
та лікувальної роботи ІФНМУ,
кандидат медичних наук, доцент
Тарас КОБРИН
Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
_____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.
4. **Впроваджено:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« 13 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
акушерства і гінекології ім. І.Д. Ланового,
доктор медичних наук, професор

Світлана ОСТАФІЙЧУК

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП Івано-Франківський обласний
 перинатальний центр ІФОР
 Юрій Павлушинський

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
 «13» «09» 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція обмінних процесів у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна
3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021. - №1(47) – С. 5-13.
4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології.
5. **Термін впровадження:** з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 43 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у 43,5 % вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«13» «09» 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділення патології вагітності



Олег Любінцев

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Державний проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
Медіцинський факультет
Медична академія імені І. П. Кобаченка
М. Данила Галицького
Львів, вул. Митрополита Андрея Шептицького, 10
М. Соломоненко І. І., доцент


Соломоненко І. І.

«20» 10 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
3. **Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна.
4. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) - С. 136-141.
5. **Впроваджено:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з патологічного акушерства
6. **Термін впровадження:** з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.
7. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів з патологічного акушерства стосовно екстрагенітальної патології.

Відповідальний за впровадження: завідувач
кафедри акушерства та гінекології ЛНМУ
імені Данила Галицького
д. мед. н., професор, член-кор. НАМН
України

 Маркін Л. Б.

«18» 10 2023 р.

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
 Національного університету охорони
 здоров'я України імені П.Л. Шупика
 доктор медичних наук, професор
 Наталя Савичук

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

«1» вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
3. **Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна.
4. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.
5. **Впроваджено:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів
6. **Термін впровадження:** з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«05» 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Завуч кафедри
 акушерства, гінекології та перинатології
 Кандидат медичних наук, доцент

Х. Зарічанська

ДОДАТОК В.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


В.о директора

КНЦ «Київського міського
пологового будинку №1»доктор медичних наук
Наталія Петрівна ГончарукКерівник відділу метод. в. якого запроваджено впровадження
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція обмінних процесів у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна
3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021. - №1(47) – С. 5-13.
4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстра. знітальної патології..
5. **Термін впровадження:** з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 48 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у 48,9% вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« 08 » 08 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення патології вагітних

 В. Вдовиченко

ДОДАТОК В.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ректор ОНМедУ
 Академік НАМН України
 д.мед.н., професор Запорожан В.М.
 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція обмінних процесів у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
3. **Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна.
4. **Джерело інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021. - №1(47) – С. 5-13.
5. **Місце та термін впровадження:** кафедра акушерства та гінекології ОНМедУ, 2023-2024 н.р. Матеріали включено в навчально-методичне забезпечення учбового процесу для здобувачів вищої освіти медичного факультету 6 курсу, тема: «Вагітність і пологи при екстрагенітальних захворюваннях. Імунологічна несумісність крові матері і плода. Перинатальні інфекції. Профілактика вертикальної трансмісії ВІЛ».
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи у навчальному процесі дозволяє покращити знання здобувачів вищої освіти з ведення вагітності у пацієнок з екстрагенітальною патологією.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень не має. Пропонується для впровадження в учбовий процес.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри акушерства і гінекології
 ОНМедУ, д.мед.н., професор

 І. З. Гладчук

ДОДАТОК В.12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. Директора

Тернопільського національного
медичного університету
ОКМедУОлег Турчак
Керівник підприємства, з яким здійснено впровадження
«07» / 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.

2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.

Розроблювачі: Багній Ліна Вікторівна.

3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.

4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології.

5. **Термін впровадження:** з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 36 пацієнток.

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

8. **Показники ефективності:** зниження системного запалення у 37,3 % вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.

9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«7» 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження

В.о. зав. від. Терапевтика Н.

Лікар

ДОДАТОК В.13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Л.В. Багній
 Директор
 кафедри акушерства
 та гінекології
 Тернопільського національного
 медичного університету ім.
 І.Я. Горбачевського

«28» вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція обмінних процесів у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021. - №1(47) – С. 5-13.
4. **Впроваджено:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«28» вересня 2023 р.

Відповідальний за впровадження

Ліна Вікторівна Багній

ЛВ

ДОДАТОК В.14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КНП «Пологовий будинок»

Рівненської міської ради

Муравська С.І.

Кількість клінічних випадків, в яких проведено впровадження
«05» 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: корекція обмінних процесів у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
Розроблювачі: Багній Ліна Вікторівна
3. Джерела інформації: Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021. - №1(47) – С. 5-13.
4. Впроваджено: у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології..
5. Термін впровадження: з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
6. Загальна кількість спостережень: 46 пацієнток.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. Показники ефективності: зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у 47,3 % вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«05» 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення патології вагітних з невиношування

А.А.

Семениук

ДОДАТОК В.15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної
та лікувальної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор
Степан Запорожан

Керівник підпроекта, в якому проведено впровадження
_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: корекція цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.

Розроблювачі: Багній Ліна Вікторівна.

3. Джерела інформації: Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.

4. Впроваджено: впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів

5. Термін впровадження: з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

7. Показники ефективності: поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.

8. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«18» 09 _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
акушерства та гінекології №1
Доктор медичних наук, професор



Лариса Маланчук

ДОДАТОК В.16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної
та лікувальної роботиТернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ Українидоктор медичних наук, професор
Степан Запорожан

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: корекція цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.

Розроблювачі: Багній Ліна Вікторівна.

3. Джерела інформації: Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.

4. Впроваджено: впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів

5. Термін впровадження: з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

7. Показники ефективності: поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.

8. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« 18 » 08 2023 р.

Відповідальний за впровадження
наукової роботи
кафедри акушерства і гінекології №2

доц. Корда І.В.

ДОДАТОК В.17

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної
та лікувальної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор
Степан Запорожан

Керівник кафедри акушерства та гінекології у процесі впровадження
_____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.
4. **Впроваджено:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«31» 08 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
акушерства та гінекології ФПО
Доктор медичних наук, професор

Алла Бойчук

ДОДАТОК В.18

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП Тернопільський обласний
 клінічний перинатальний центр
 «Мати і дитина» ТОВ
 А.Н. В. Овчарук
 Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
 «_____» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** корекція обмінних процесів у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна
- 3. Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021. - №1(47) – С. 5-13.
- 4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології..
- 5. Термін впровадження:** з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 30 пацієнток.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
- 8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на надлишкової маси тіла та ожиріння.
- 9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«1» 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділення патології вагітності

Жилясв М.М.



ДОДАТОК В.19



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Левчук Р.Д.

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
 «04» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** корекція обмінних процесів у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна
- 3. Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021. - №1(47) – С. 5-13.
- 4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології..
- 5. Термін впровадження:** з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 42 пацієнтки.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
- 8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у 42, 2% вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на надлишкової маси тіла та ожиріння.
- 9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«4» 09 _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділення акушерської та
 Екстрагенітальної патології вагітних

Білієнє Л.Р.

ДОДАТОК В.20



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»
Левчук Р.Д.

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
« 4 » 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

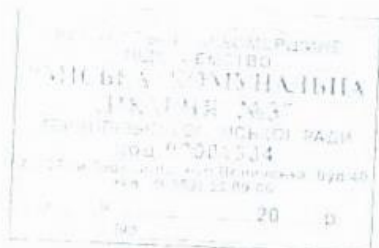
1. Назва пропозиції для впровадження: корекція цитокінового профілю у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі: Багній Ліна Вікторівна
3. Джерела інформації: Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.
4. Впроваджено: у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології..
5. Термін впровадження: з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
6. Загальна кількість спостережень: 26 пацієнток.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. Показники ефективності: зниження системного запалення у 26,8 % жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« 4 » 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач гастроентерологічного відділення

Складанюк Л.І.

ДОДАТОК В.21



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Міська комунальна лікарня №3»
Тернопільської міської ради
Лазарчук Ю.В.

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
« 31/» 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** корекція цитокінового профілю у жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна
- 3. Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.
- 4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології..
- 5. Термін впровадження:** з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 22 пацієнток.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
- 8. Показники ефективності:** зниження системного запалення у 23,1 % жінок з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
- 9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«31/» 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач терапевтичного відділення

Галиш А.Б.

ДОДАТОК В.22

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КП «Хмельницький
 міський перинатальний центр»
 Хмельницької міської ради
 Ірина КОРОЛЮК
 Керівник підприємства в якому проведено впровадження
 «ОУ» РР 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: корекція обмінних процесів у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
Розроблювані: Багній Ліна Вікторівна
3. Джерела інформації: Багній Л.В., Геряк С.М., Багній НІ. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України -2021.-№1(47) - С. 5-13.
4. Впроваджено: у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології..
5. Термін впровадження: з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
6. Загальна кількість спостережень; 54 пацієнток.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. Показники ефективності: зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у 54,7 % вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« 07 » 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділення патології вагітності

Валентина ПАВЛЕНКО

ДОДАТОК В.23

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КП «Хмельницький міський
перинатальний центр»

Хмельницької міської ради

Ірина Кордінок



Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
«09» 08 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція цитокинового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокинового профілю у вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал. – 2023. - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.
4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 35 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** зниження системного запалення у 35,2 % вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«09» 08 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення патології вагітних

Валентина Павленко

ДОДАТОК В.24

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з питань вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 імені І.П.Павлова В.М.

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
 «08» 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000, Україна.
- Розроблювачі:** Багній Ліна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:** Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Стан цитокінового профілю у вагітних із неалкогольною жирною хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння різних ступенів під впливом розробленої програми комплексної терапії // Запорізький медичний журнал, – 2023, - Том 25, № 2(137) – С. 136-141.
4. **Впроваджено:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2021 р. по 31.08.2023 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
7. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану цитокінового профілю у вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
8. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«08» 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри
 акушерства та гінекології
 доктор медичних наук, професор


 Юзько О.М.


ДОДАТОК В.25

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний Директор,
 координатор групи експертів ДЗ ОДА з фахом
 «Акушерство і гінекологія»
 КНП «Чернівецький Обласний Перинатальний Центр»
 Рижук В.С.
 Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
 «07» 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: корекція обмінних процесів у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.
 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
Розроблювачі: Багній Ліна Вікторівна
 3. Джерела інформації: Багній Л.В., Геряк С.М., Багній Н.І. Особливості клініко-лабораторних показників у вагітних з неалкогольною жировою хворобою печінки // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України –2021. - №1(47) – С. 5-13.
 4. Впроваджено: у жіночій консультації, відділенні патології вагітності, відділенні екстрагенітальної патології..
 5. Термін впровадження: з 01.07.2021 р. по 31.08.2023 р.
 6. Загальна кількість спостережень: 43 пацієнток.
 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
 8. Показники ефективності: зниження частоти та важкості акушерських та перинатальних ускладнень у 43,5 % вагітних з неалкогольним стеатогепатитом на надлишкової маси тіла та ожиріння.
 9. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.
- «07» 09 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділенням патології вагітності
 та екстрагенітальної патології
 з ліжками для невиношування

 Албота О.М.