

Вплив порушень коагуляційного гомеостазу в розвитку акушерських ускладнень вагітних із метаболічно-асоційованим стеатогепатитом та ожирінням

Л. В. Багній, С. М. Геряк, Н. І. Багній

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

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) є однією з найчастіших причин хронічних захворювань печінки у світі, а її поширеність серед жінок репродуктивного віку перевищує 10%. Перебіг вагітності у пацієнток із метаболічно-асоційованим стеатогепатитом (МАСГ) супроводжується високим ризиком розвитку акушерських ускладнень, що визначає актуальність цього дослідження.

Мета дослідження: оцінити частоту виникнення акушерських ускладнень та особливості порушень коагуляційного гомеостазу у вагітних із МАСГ на тлі ожиріння.

Матеріали та методи. У проспективне клінічне дослідження включено 97 вагітних із МАСГ та ожирінням. Контрольну групу становили 40 здорових жінок. Усім пацієнткам у II триместрі вагітності визначали показники коагуляційного гомеостазу (протромбіновий час, протромбіновий індекс, потенційну активність плазміногену, рівень фібриногену, антитромбін III).

Результати. У вагітних із МАСГ на тлі ожиріння виявлено коагуляційний дисбаланс, вираженість якого посилювалася зі зростанням індексу маси тіла. Це супроводжувалося достовірним підвищенням частоти плацентарної дисфункції, затримки росту плода, прееклампсії та післяпологових кровотеч. У вагітних із МАСГ на тлі ожиріння частота плацентарної дисфункції та затримки росту плода була в 5,1 раза вищою, ніж у контрольній групі (38,1% проти 7,5% та 25,7% проти 5,0% відповідно); прееклампсії – у 4,4 раза вищою (32,9% проти 7,5%); акушерських кровотеч – у 5,8 раза вищою (14,4% проти 2,5%).

Висновки. Встановлено, що коморбідність МАСГ та ожиріння асоціюється з достовірним зростанням частоти основних акушерських ускладнень. Це наголошує на необхідності ранньої діагностики, своєчасної профілактики та активного лікування зазначеної патології з метою прогнозування й профілактики материнських і перинатальних ризиків.

Ключові слова: вагітність, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, метаболічно-асоційований стеатогепатит, ожиріння, метаболічні порушення, тромботичні ускладнення, коагуляційний гомеостаз, акушерські ускладнення.

The influence of coagulation homeostasis disorders on the development of obstetric complications in pregnant women with metabolic-associated steatohepatitis and obesity

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

Metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the most common causes of chronic liver diseases worldwide, and its prevalence among women of reproductive age exceeds 10%. Pregnancy course in patients with metabolic-associated steatohepatitis (MASH) is accompanied by a high risk of obstetric complications, which highlights the relevance of this study.

The objective: to assess the incidence of obstetric complications and the characteristics of coagulation homeostasis disorders in pregnant women with MASH and obesity.

Materials and methods. A prospective clinical study included 97 pregnant women with MASH and obesity. The control group consisted of 40 healthy women. In the II trimester of pregnancy coagulation homeostasis parameters (prothrombin time, prothrombin index, plasminogen potential activity, fibrinogen level, antithrombin III) were assessed in all the participants.

Results. In pregnant women with MASH and obesity, a coagulation imbalance was revealed, the severity of which increased with higher body mass index. This was associated with a significant increase in the incidence of placental dysfunction, fetal growth restriction, preeclampsia, and postpartum hemorrhage. In pregnant women with MASH and obesity, the incidence of placental dysfunction and fetal growth restriction was 5.1 times higher than in the control group (38.1% vs 7.5% and 25.7% vs 5.0%, respectively); preeclampsia was 4.4 times more frequent (32.9% vs 7.5%); and obstetric hemorrhage occurred 5.8 times more often (14.4% vs 2.5%).

Conclusions. Comorbidity of MASH and obesity is associated with a significant increase in the frequency of major obstetric complications. This underlines the need for early diagnosis, timely prevention, and active treatment of this pathology to ensure prediction and prevention of maternal and perinatal risks.

Keywords: pregnancy, metabolic-associated fatty liver disease, metabolic-associated steatohepatitis, obesity, metabolic disorders, thrombotic complications, coagulation homeostasis, obstetric complications.

Важливим аспектом антенатальної охорони плода в умовах несприятливих соціально-економічних і медичних впливів є своєчасна діагностика, профілактика й лікування акушерської та перинатальної патології з ранніх термінів гестації [1, 2, 9]. Проте стрімке зростання кількості вагітних із коморбідною патологією потребує розробки окремих, спеціальних діагностично-прогностичних програм їх ведення залежно від особливостей перебігу соматичного захворювання.

На сьогодні особливої ваги набуває проблема перебігу вагітності, розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) [3–8]. МАЖХП стала основною причиною хронічних захворювань печінки в усьому світі, а її частота в жінок дітородного віку становить не менше ніж 10% [10]. Однак наявні літературні джерела зазвичай не дають конкретних відомостей про точний діагноз, тобто стеатоз/стеатогепатит або наявність печінкового фіброзу у вагітних [11–13].

На думку науковців, МАЖХП – це клініко-патологічний синдромокомплекс, який включає стеатоз печінки, стеатогепатит або фіброз, які можуть послідовно прогресувати до стеатогенного цирозу печінки [14]. Нині основною теорією патогенезу метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) вважається модель множинних паралельних ударів, а визначну роль у пошкодженні печінки відводять оксидативному стресу, ендотеліальній дисфункції, активації низькоінтенсивного системного запалення, що ведуть, своєю чергою, до змін тромбоцитарного гомеостазу [2, 3, 15, 16]. Внаслідок взаємодії генетичних факторів і чинників навколишнього середовища виникає метаболічна дисфункція, а також зміна передачі сигналів між жировою тканиною та печінкою, що негативно впливає на перебіг вагітності й пологів [17–19].

Наявність в анамнезі метаболічного синдрому є вагомим фактором ризику МАСГ [6, 20, 22]. Серед основних патогенетичних причин виникнення як стеатогепатиту, так і акушерських ускладнень (особливо в другій половині вагітності) значну роль може відігравати ендотеліальна дисфункція, формування якої часто пов'язане з метаболічними порушеннями, як-от атерогенною дисліпідемією, підвищеними концентраціями тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та зниженим рівнем ліпопротеїдів високої щільності, а також із порушеннями в системі фібринолізу, плазмового й тромбоцитарного гомеостазу. Отже, доцільним є проведення детального вивчення та аналізу причинно-наслідкових зв'язків у патогенезі таких акушерських ускладнень, як преєклампсія, плацентарна дисфункція, затримка росту плода (ЗРП) та післяпологові кровотечі [2, 25–28].

Мета дослідження: визначити вплив порушень коагуляційного гомеостазу крові у вагітних із МАСГ на тлі ожиріння на розвиток та частоту акушерських ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Наукове дослідження проведено на кафедрі акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету (ТНМУ) імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) Украї-

ни, що розміщується на базі клініки комунального закладу Тернопільської обласної ради Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина». Ця робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер державної реєстрації 0118U000361).

Комісія з питань біоетики ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України підтвердила, що матеріали цього дослідження, які стосуються обстеження пацієнтів і проведення наукової роботи, відповідають чинним нормам і принципам біоетики (протокол № 74 від 01 вересня 2023 р.). Під час проведення дослідження було забезпечено дотримання концепції інформованої згоди відповідно до наказу МОЗ України № 29 від 21.01.2016 р. (додаток № 8 до форми № 096/о «Історія вагітності та пологів»), а також принципів переваги користі над потенційним ризиком, конфіденційності та поваги до учасниць дослідження – вагітних жінок. Роботу виконували з дотриманням вимог щодо безпеки для здоров'я пацієнтів, поваги до їхніх прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних досліджень за участю людини (1964 р. з наступними змінами) та наказу МОЗ України № 1437 від 09.08.2022 р. [23].

Проспективне рандомізоване клінічне дослідження включало обстеження 97 вагітних із МАЖХП на стадії МАСГ на тлі ожиріння, що перебували на лікуванні в період 2019–2023 рр. Контрольну групу (КГ) становили 40 практично здорових жінок. Усі вагітні з МАСГ та абдомінальним ожирінням були розподілені на 3 групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ): ІА група – 31 вагітна з ІМТ 25–29,9 кг/м², ІВ група – 36 вагітних з ІМТ 30–34,9 кг/м², ІС група – 30 вагітних з ІМТ 35–39,9 кг/м².

Спостереження за станом плода і перебігом вагітності включало систематичне обстеження згідно з наказом МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та наказу МОЗ України від 09.08.2022 р. № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність» [23]. Діагноз МАСГ та ожиріння підтверджували у І триместрі вагітності, на етапі постановки вагітних на облік, відповідно до глобальних практичних рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO Global Guideline Obesity, 2012), стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.) та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (МКХ-10). Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного, інструментального дослідження та біохімічних маркерів за стандартними методиками відповідно до рекомендацій EASL-EASD-EASO (European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study

of Diabetes, European Association for the Study of Obesity) Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (2024) [5, 9, 21, 24].

Для оцінювання ступеня ожиріння використовували ІМТ (індекс Кетле) – відношення маси тіла (вираженої в кілограмах) до квадрата росту (в метрах):

$$\text{ІМТ} = M/p^2,$$

де M – маса тіла, кг; p – ріст, м.

Оцінювання ІМТ здійснювали відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я: 18,5–24,9 кг/м² – нормальна маса тіла; 25,0–29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла (НадІМТ); 30,0–34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня; 35,0–39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня; 40,0 кг/м² і більше – ожиріння III ступеня.

Базисну терапію вагітних із МАСГ проводили згідно з наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Неалкогольний стеатогепатит» та практичними рекомендаціями EASL-EASO 2016 [9, 24]. Таке лікування включало прийом альфа-токоферолу ацетату в добовій дозі 200–400 мг (по 25–36 крапель), а також 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 їди протягом 3 міс.

До критеріїв включення в дослідження належали: наявність бажаної одноплідної вагітності без виявлених вад розвитку плода; відсутність клінічно значущої екстрагенітальної патології у стадії декомпенсації; відсутність аномалій розвитку матки; наявність НадІМТ або ожиріння; свідомо поінформована письмова згода на проведення додаткових досліджень, а саме NASH-тесту (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) та еластографії печінки зі стеатометрією; дотримання рекомендованої схеми лікування.

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

Оцінювання коагуляційного гомеостазу проводили в II триместрі вагітності шляхом дослідження загального коагуляційного потенціалу крові: протромбіновий час (ПТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), потенційна активність плазміногену (ПАПГ), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, які вивчали за допомогою наборів реактивів фірми “Simko Ltd” (м. Львів). Дослідження були виконані в міжкафедральній науково-навчально-дослідній лабораторії ТНМУ імені І. Я. Горбачевського (свідцтво про технічну компетентність № 132/17 від 17 листопада 2017 р.).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням ліцензованого програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS-23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) та пакета статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Вибір методу статистичного аналізу визначали за характером досліджуваних даних і метою проведених розрахунків. Під час опису якісних показників

зазначали загальну кількість спостережень (n) і абсолютну частоту прояву ознаки (%). Для кількісних показників розраховували середнє арифметичне значення (M) та його стандартну похибку (m), результати подавали у вигляді $M \pm m$.

Для обчислення стандартної похибки відношення ризиків і меж 95% довірчого інтервалу (ДІ), у межах якого з визначеною надійністю знаходиться істинне значення відношення шансів (ВІП) генеральної сукупності, застосовували програму SPSS-23.

Рівень статистичної значущості приймали при $p < 0,05$, що свідчило про достовірну різницю між групами або змінними. Для порівняння середніх величин у підгрупах використовували парний t -критерій Стюдента та однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), а за відсутності нормального розподілу даних – непараметричний критерій Манна – Уїтні.

Для проведення кореляційного аналізу використовували метод параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r) з подальшою перевіркою достовірності отриманих результатів за критерієм Стюдента, а також непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r_s).

Від'ємне значення коефіцієнта кореляції свідчить про наявність зворотного (негативного) зв'язку між досліджуваними показниками, додатне – про прямий (позитивний) зв'язок, тоді як нульове значення вказує на його відсутність. Оцінку сили зв'язку проводили за загальноприйнятою шкалою: тісний (сильний) зв'язок при $|r|$ або $|r_s| = 0,70\text{--}0,99$, середній – при $0,30\text{--}0,69$, слабкий – при $0,01\text{--}0,29$. Статистичну значущість коефіцієнта кореляції визначали за критерієм Стюдента при рівні вірогідності похибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу загальних показників коагулограми у вагітних із МАСГ було виявлено відхилення порівняно зі здоровими вагітними КГ (табл. 1). Результати дослідження другої фази коагуляційного гомеостазу показали, що ПТЧ був знижений в усіх групах: у ІА групі – на 3,5% менше від КГ ($p = 0,32$), у ІВ – на 14,5% ($p < 0,0001$), а у ІС – на 17,3% відповідно ($p < 0,0001$). Водночас ПТІ був достовірно вищий, ніж у КГ: у ІА групі – в 1,12 раза ($p = 0,006$), у ІВ – в 1,20 раза ($p < 0,0001$), а у вагітних групи ІС – в 1,31 раза ($p < 0,0001$).

Складові компоненти третьої фази коагуляційного гомеостазу, зокрема рівень фібриногену та ПАПГ, що є важливими маркерами не лише коагуляційного, а й запального процесу, були підвищені в усіх клінічних групах: відповідно рівень фібриногену в групі ІА був вищим в 1,29 раза ($p < 0,0001$), у ІВ – в 1,48 раза ($p < 0,0001$), у ІС – в 1,61 раза ($p < 0,0001$) з наявною статистично достовірною міжгруповою різницею, а рівень ПАПГ – в 1,06 раза ($p = 0,004$), в 1,23 раза ($p < 0,0001$) та в 1,36 раза ($p < 0,0001$) відповідно порівняно з показником у КГ. Негативним маркером дезагрегації крові було зниження активності антитромбіну III, що також корелювало зі зростанням ІМТ: у групі вагітних із МАСГ та НадІМТ на 12,9% ($p = 0,001$), при ожирінні I ступеня –

Таблиця 1

Стан системи фібринолізу, плазмового та тромбоцитарного гомеостазу у вагітних із МАСГ на тлі ожиріння різного ступеня ($M \pm m$)

Показники	КГ (n = 40)	МАСГ			p_1 p_2 p_3	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}
		НадМТ, ІА група (n = 31)	Ожиріння І ступеня, ІВ група (n = 36)	Ожиріння ІІ ступеня, ІС група (n = 30)		
ПТЧ, с	13,31 $\pm$ 0,37	12,85 $\pm$ 0,28	11,39 $\pm$ 0,22	11,01 $\pm$ 0,15	$p_1 = 0,32$ $p_2, p_3 < 0,0001$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,15$
ПТІ, %	94,27 $\pm$ 2,68	105,85 $\pm$ 3,12	113,83 $\pm$ 3,05	124,02 $\pm$ 3,71	$p_1 = 0,006$ $p_2, p_3 < 0,0001$	$p_{1-2} = 0,07$ $p_{1-3} = 0,0004$ $p_{2-3} = 0,03$
Фібриноген, г/л	2,61 $\pm$ 0,32	3,49 $\pm$ 0,08	4,17 $\pm$ 0,20	4,82 $\pm$ 0,16	$p_1 = 0,009$ $p_2, p_3 < 0,0001$	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,01$
ПАПГ, хв	18,37 $\pm$ 0,28	19,65 $\pm$ 0,34	22,63 $\pm$ 0,47	25,02 $\pm$ 0,41	$p_1 = 0,004$ $p_2, p_3 < 0,0001$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0003$
Час рекальцифікації плазми, с	95,38 $\pm$ 3,52	86,59 $\pm$ 2,17	75,32 $\pm$ 1,54	70,11 $\pm$ 1,35	$p_1 = 0,03$ $p_2, p_3 < 0,0001$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,01$
Активність антитромбіну ІІІ, %	102,38 $\pm$ 3,07	89,17 $\pm$ 2,63	81,25 $\pm$ 1,86	76,54 $\pm$ 1,31	$p_1 = 0,001$ $p_2, p_3 < 0,0001$	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,04$

Примітки: НадМТ – надлишкова маса тіла; p_1 – відмінності між жінками груп ІА та КГ; p_2 – відмінності між жінками груп ІВ та КГ; p_3 – відмінності між жінками груп ІС та КГ; p_{1-2} – відмінності між пацієнтками ІА та ІВ груп; p_{1-3} – відмінності між пацієнтками ІА та ІС груп; p_{2-3} – відмінності між пацієнтками ІВ та ІС груп; МАСГ – метаболічно-асоційований стеатогепатит; ПТЧ – протромбіновий час; ПТІ – протромбіновий індекс; ПАПГ – потенційна активність плазміногену.

Таблиця 2

Ускладнення перебігу ІІ половини вагітності у жінок із МАСГ

Ускладнення вагітності	КГ (n = 40)	Основна група (n = 97)	ВШ; 95% ДІ, p
	n (%)	n (%)	
Дисфункція плаценти	3 (7,5)	37 (38,1)	7,60; [2,18–26,43], 0,001
ЗРП	2 (5,0)	25 (25,7)	6,59; [1,48–29,65], 0,01
Помірна прееклампсія	3 (7,5)	32 (32,9)	6,07; [1,73–21,20], 0,004
Післяпологова кровотеча	1 (2,5)	14 (14,4)	6,57; [0,83–51,82], 0,07

Примітки: % – відсоток від кількості вагітних у межах відповідної клінічної групи; ЗРП – затримка росту плода; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

на 20,6% ($p < 0,0001$), ІІ ступеня – на 25,2% ($p < 0,0001$) порівняно з КГ, з наявною статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,0001$).

Варто зауважити, що підвищення рівня фібриногену сприяє зростанню ризику тромбоутворення, що може супроводжуватися розвитком акушерських і перинатальних ускладнень, у тому числі плацентарної дисфункції, невиношування, ЗРП, відшарування плаценти тощо.

Основні акушерські ускладнення у вагітних із МАСГ, які розвинулися протягом вагітності, наведені в табл. 2. Загалом частота акушерських ускладнень у жінок із МАСГ на тлі ожиріння була достовірно вищою, ніж у КГ. Зокрема, помірна прееклампсія виникла у 32,9% жінок із МАСГ та ожирінням проти 7,5% КГ вагітних, що було в 4,4 раза вище (ВШ = 6,07; 95% ДІ [1,73–21,20], $p = 0,004$). Дисфункцію плаценти діагностовано у 5,1 раза більше в жінок основної групи, ніж у КГ (ВШ = 7,60; 95% ДІ [2,18–26,43], $p = 0,001$). ЗРП нижче 3-го перцентилу відзначено у 25,7% жінок із МАСГ проти 5,0% у КГ – у 5,1 раза вище (ВШ = 6,59;

95% ДІ [1,48–29,65], $p = 0,01$). Післяпологова кровотеча виникла у 14,4% випадків проти 2,5% КГ, що було у 5,8 раза частіше (ВШ = 6,57; 95% ДІ [0,83–51,82], $p = 0,07$), причому на тлі ожиріння ІІ ступеня кровотеча виникала частіше, ніж в інших групах (ВШ = 5,27; 95% ДІ [1,01–27,33], $p = 0,04$).

Заслужує на увагу встановлена нами кореляція між основними акушерськими ускладненнями та порушенням коагуляційного гомеостазу.

Проведений кореляційний аналіз показав, що підвищення рівня ПАПГ у випадках підтвердженої плацентарної дисфункції позитивно корелює зі зростанням ІМТ при МАСГ: при НадМТ – $r_s = 0,22$ ($p < 0,01$), слабкий зв'язок; при ожирінні І ступеня (Ож І) – $r_s = 0,43$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили; при ожирінні ІІ ступеня (Ож ІІ) – $r_s = 0,81$ ($p < 0,001$), сильний зв'язок. Водночас між ПТЧ та ступенем ожиріння виявлено зворотну кореляцію: при НадМТ – $r_s = -0,25$ ($p < 0,01$), слабкий зв'язок; при Ож І – $r_s = -0,43$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили; при Ож ІІ – $r_s = -0,90$ ($p < 0,001$), сильний зворотний зв'язок (рис. 1).

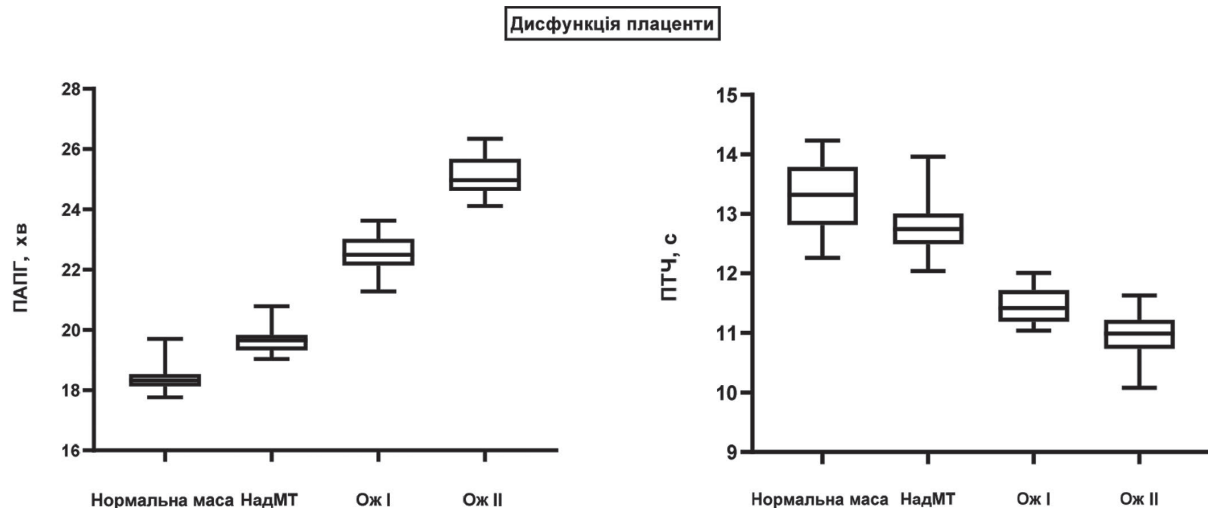


Рис. 1. Boxplot-графік оцінювання кореляції між ПАПГ і ПТЧ та масою тіла при МАСГ у разі плацентарної дисфункції, $M \pm 95\%$ ДІ

Примітки. На рис. 1–4: НадМТ – надлишкова маса тіла; Ож I – ожиріння I ступеня; Ож II – ожиріння II ступеня; ПТЧ – протромбіновий час; ПАПГ – потенційна активність плазміногену; МАСГ – метаболічно-асоційований стеатогепатит; M – середнє арифметичне значення; ДІ – довірчий інтервал.

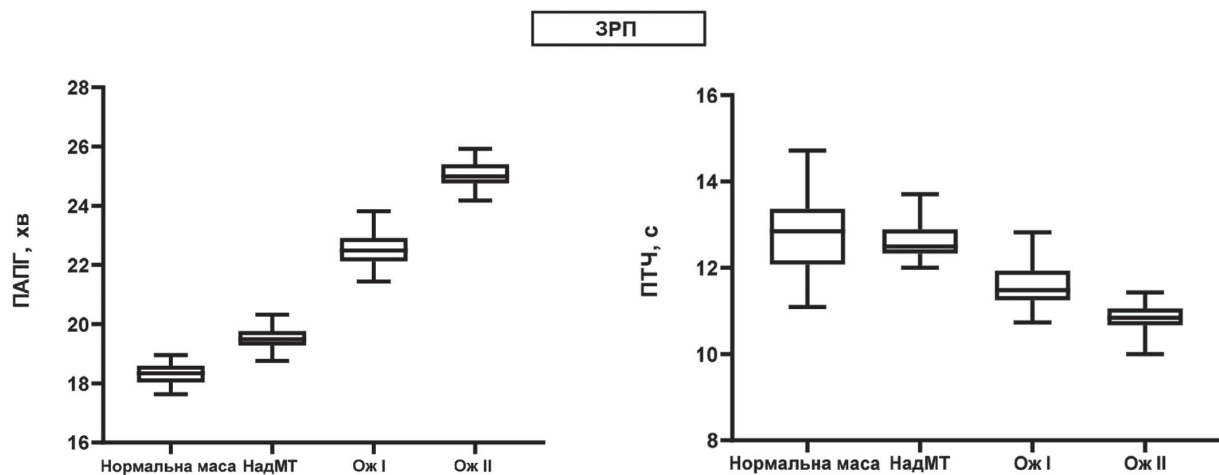


Рис. 2. Boxplot-графік оцінювання кореляції між ПАПГ і ПТЧ та масою тіла при МАСГ у разі ЗРП, $M \pm 95\%$ ДІ

У вагітних із МАСГ виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між ПАПГ та зростанням ІМТ у випадках підтвердженої ЗРП: при НадМТ $r_s = 0,24$ ($p < 0,01$) – слабкої сили, при Ож I – $r_s = 0,54$ ($p < 0,01$) – середньої сили, при Ож II – $r_s = 0,75$ ($p < 0,001$) – сильної сили. Щодо ПТЧ, то встановлено зворотну залежність із показником ожиріння: при НадМТ $r_s = -0,18$ ($p < 0,01$), що відповідає слабкому зв'язку; при Ож I – $r_s = -0,54$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили; при Ож II – $r_s = -0,93$ ($p < 0,001$), що свідчить про сильний зворотний зв'язок (рис. 2).

У вагітних із МАСГ встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ПАПГ та зростанням ІМТ у випадках прееклампсії: при НадМТ $r_s = 0,29$ ($p < 0,01$), що свідчить про слабкий зв'язок; при Ож I – $r_s = 0,61$ ($p < 0,001$), зв'язок середньої сили; при Ож II – $r_s = 0,84$ ($p < 0,001$), що вказує на сильний зв'язок. Натомість для ПТЧ виявлено протилежну тенденцію – його значення зменшуються зі збільшенням

ступеня ожиріння: при НадМТ $r_s = 0,17$ ($p < 0,01$), слабкий зв'язок; при Ож I – $r_s = -0,38$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили; при Ож II – $r_s = -0,70$ ($p < 0,001$), сильний зворотний зв'язок (рис. 3).

Зафіксовано динаміку зворотного кореляційного зв'язку між рівнем ПАПГ та зростанням ІМТ у підтверджених випадках післяпологової кровотечі: при НадМТ $r_s = -0,20$ ($p < 0,01$), що відповідає слабкому зв'язку; при Ож I – $r_s = -0,39$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили; при Ож II – $r_s = -0,62$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили. Натомість між ПТЧ та ІМТ встановлено прямий кореляційний зв'язок: при НадМТ $r_s = 0,22$ ($p < 0,01$), слабкий зв'язок; при Ож I – $r_s = 0,42$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили; при Ож II – $r_s = 0,70$ ($p < 0,001$), що свідчить про сильний зв'язок (рис. 4).

Отримані результати дослідження дозволяють підтвердити, що акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних із МАСГ на тлі НадМТ та ожиріння,

Помірна преєклампсія

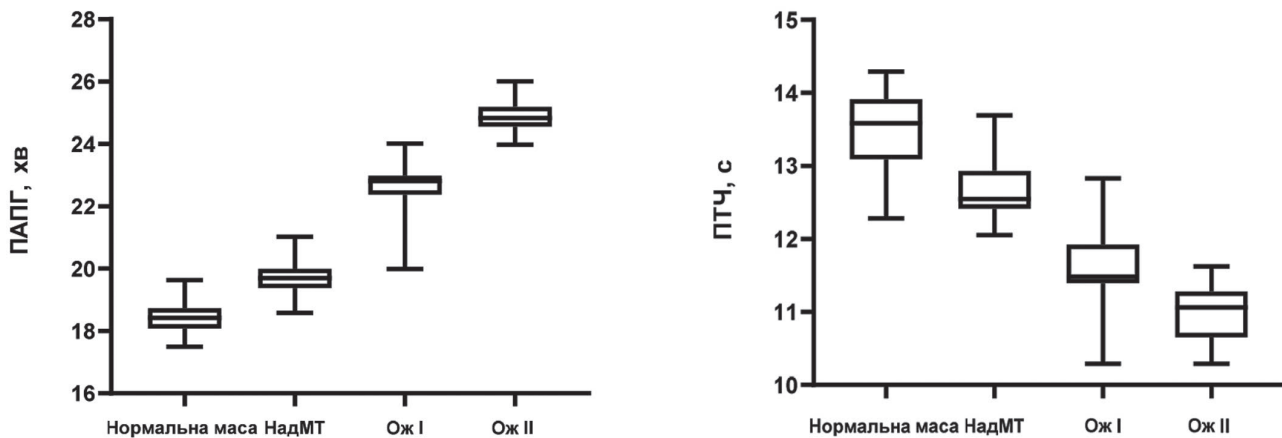


Рис. 3. Boxplot-графік оцінювання кореляції між ПАПГ і ПТЧ та масою тіла при МАСГ у разі преєклампсії, М + 95% ДІ

Післяпологова кровотеча

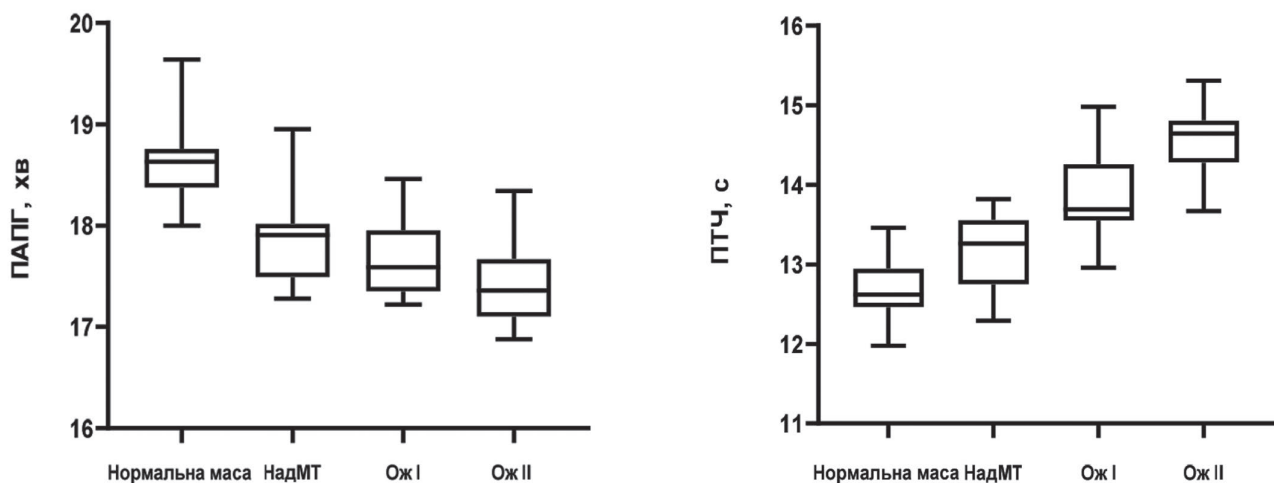


Рис. 4. Boxplot-графік оцінювання кореляції між ПАПГ і ПТЧ та масою тіла при МАСГ у разі післяпологової кровотечі, М + 95% ДІ

як-от преєклампсія, плацентарна дисфункція, ЗРП та післяпологова кровотеча, асоціюються з порушенням коагуляції, що виникає на тлі клініко-лабораторних проявів стеатогепатиту.

На підставі нашого дослідження можна констатувати, що під час вагітності при МАСГ на тлі ожиріння в усіх клінічних групах обстежених виявлені суттєві зміни показників гемокоагуляції та фібринолізу. Це свідчить про наявність гіперкоагуляції крові, підтвердженням чого є вкорочення ПТЧ та суттєве зниження активності антитромбіну III на тлі підвищення рівня фібриногену та ПТІ. Отримані нами результати про зростання ПТІ можуть свідчити про загрозу тромбоемболії в судинах матки й плаценти. Це зумовлює зростання значної кількості акушерських і перинатальних ускладнень, що збігається з результатами наших попередніх досліджень [2, 3].

Можна вважати, що виявлені нами зміни коагулятивної регуляції зумовлені порушенням функції васкулярних механізмів на тлі атерогенної дисліпідемії при МАСГ. За отриманими даними спостерігалось порушення системи «тромбоцитарно-плазмовий гомеостаз – система фібринолізу – акушерські ускладнення», що підтверджується зменшенням потенційної активності плазміногену на тлі зростання рівня фібриногену. Це, своєю чергою, сприяє підвищенню ризику тромбоемболії і, як наслідок, розвитку плацентарної дисфункції, преєклампсії, ЗРП, акушерських кровотеч.

Отже, встановлено, що серед акушерських ускладнень у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом переважають ЗРП (25,7%), плацентарна дисфункція (38,1%) та преєклампсія (32,9%), а також післяпологові кровотечі (14,4%), що демонструють вплив на їх розвиток

порушень коагуляційного гомеостазу у вагітних із МАСГ на тлі метаболічної дисфункції.

ВИСНОВКИ

1. У II триместрі вагітності в жінок із МАСГ на тлі ожиріння спостерігаються порушення в системі роботи згортальної функції зі схильністю до периферичних мікротромбозів, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання та макротромбозів, які можуть бути ранніми прогностичними критеріями розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Виявлені гемокоагуляторні порушення залежать від ступеня метаболічної дисфункції та ожиріння, що обумовлені недостатністю роботи печінки при стеатотичній хворобі. У вагітних із МАСГ на тлі ожиріння частота плацентарної дисфункції та ЗРП була в 5,1 раза вищою, ніж у КГ (38,1% проти 7,5% та 25,7% проти 5,0% відповідно); прееклампсії – у 4,4 раза вищою (32,9% проти 7,5%); акушерських кровотеч – у 5,8 раза вищою (14,4% проти 2,5%).

Відомості про авторів

Багній Ліна Вікторівна – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 272-53-25. *E-mail: bahnii@tdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-4224-0657

Геряк Світлана Миколаївна – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 377-43-17. *E-mail: geryak_svitlana@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7894-1009

Багній Наталія Іванівна – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 801-33-25. *E-mail: bahnij@tdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0003-1192-149X

Information about the authors

Bahnii Lina V. – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine; tel.: (050) 272-53-25. *E-mail: bahnii@tdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-4224-0657

Heryak Svitlana M. – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine; tel.: (050) 377-43-17. *E-mail: geryak_svitlana@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7894-1009

Bahnii Nataliya I. – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine; tel.: (050) 801-33-25. *E-mail: bahnij@tdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0003-1192-149X

ПОСИЛАННЯ

- Albrecht M, Worthmann A, Heeren J, Diemert A, Arck PC. Maternal lipids in overweight and obesity: implications for pregnancy outcomes and offspring's body composition. *Semin Immunopathol.* 2025;47(1):10. doi: 10.1007/s00281-024-01033-6.
- Bahnii L, Heryak S, Bahnii N, Kuchmii V. The role of fibrinolytic activity of blood plasma in the development of obstetric complications in overweight pregnant women with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a prospective cohort study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2024;51(5):121. doi: 10.31083/j.ceog5105121.
- Bahnii LV, Heryak SM, Bahnii NI. The state of the 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 Med J.* 2023;25(2):136-41. doi: 10.14739/2310-1210.2023.2.268274.
- Benson CS, Cobbold JF, Frise CJ. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy. *Obstet Med.* 2023;16(2):116-9. doi: 10.1177/1753495X211034709.
- Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval and implementation of medical and technological documents standardizing medical care of chronic non-infectious hepatitis [Internet]. 2018. Order No. 530-p; 2018 Jul 26. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-2018-%D1%80#top>.
- Chai TY, George J, Pasupathy D, Cheung NW, Rudland VL. The maternal and fetal consequences of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and gestational diabetes mellitus. *Nutrients.* 2025;17(10):1730. doi: 10.3390/nu17101730.
- De Ruyter H, Aitokari L, Lahti S, Rieki H, Huhtala H, Lakka T, et al. Maternal gestational hypertension, smoking and pre-eclampsia are associated with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight offspring. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(6):1183-91. doi: 10.1111/aogs.14816.
- Dyah AA, Rahadina R. Metabolic associated fatty liver disease and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hepatol.* 2021;7(3):305-11. doi: 10.5114/ceh.2021.109228.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
- Fernandez CJ, Nagendra L, Papachan JM. Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease: An Urgent Call for Global Action. *TouchREV Endocrinol.* 2024;20(1):5-9. doi: 10.17925/EE.2023.20.1.1.
- Fouda S, Vennikandam MM, Papachan JM, Fernandez CJ. Pregnancy and Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(5):947-54. doi: 10.14218/JCTH.2022.00052.
- Geier A, Rinella ME, Balp MM, McKenna SJ, Brass CA, Przybysz R, et al. Real-World Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(5):1020-29.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.064.
- Ibrahim SH, Jonas MM, Taylor SA, Gutierrez Sanchez LH, Wolf JL, Sundaram SS. Liver Diseases in the Perinatal Period: Interactions Between Mother and Infant. *Hepatology.* 2020;71(4):1474-85. doi: 10.1002/hep.31109.

14. Jung YM, Lee SM, Wi W, Oh MJ, Park JS, Cho GJ, et al. Adverse pregnancy outcomes as a risk factor for new-onset metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in postpartum women: A nationwide study. *JHEP Rep.* 2024;6(4):101033. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101033.
15. Siemers KM, Baack ML. The importance of placental lipid metabolism across gestation in obese and non-obese pregnancies. *Clin Sci (Lond).* 2023;137(1):31-4. doi: 10.1042/CS20220657.
16. Lao TT. Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;68:2-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.011.
17. Leca BM, Lagojda L, Kite C, Karteris E, Kassi E, Randeve HS, et al. Maternal obesity and metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease in pregnancy: a comprehensive narrative review. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024;19(4):335-48. doi: 10.1080/17446651.2024.2365791.
18. Lee SM, Cho GJ, Wi WY, Norwitz ER, Koo BK, Lee J, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease as a risk factor for adverse outcomes in subsequent pregnancy: a nationwide cohort study. *Hepatol Int.* 2023;17(2):367-76. doi: 10.1007/s12072-022-10458-w.
19. Lee SM, Jung YM, Choi ES, Kwak SH, Koo JN, Oh IH, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and subsequent development of adverse pregnancy outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(11):2542-50.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2021.11.007.
20. Mandato C, Panera N, Alisi A. Pregnancy and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):521-31. doi: 10.1016/j.ecl.2023.02.005.
21. Yang L, Meng Y, Shi Y, Fang H, Zhang L. Maternal hepatic immunology during pregnancy. *Front Immunol.* 2023;14:1220323. doi: 10.3389/fimmu.2023.1220323.
22. McGlinchey AJ, Govaere O, Geng D, Ratzliff V, Allison M, Bousier J, et al. Metabolic signatures across the full spectrum of non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.* 2022;4(5):100477. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100477.
23. Ministry of Health of Ukraine. About the approval of the Standards of medical care in "Normal pregnancy" [Internet]. 2022. Order No. 1437; 2022 Aug 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vagitnist/>.
24. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Non-alcoholic steatohepatitis" [Internet]. 2014. Order No. 826; 2014 Nov 6. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_826_ykp-md_nstpt.pdf.
25. Mohammad JR, Karimi ME, Ahmadzadeh A, Bahrami S, Alavinejad P, Manouchehri ZS. Pregnancy outcome in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2024;17(2):180-6. doi: 10.22037/gh-fbb.v17i2.2896.
26. 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. *J Hepatol.* 2020;73(3):516-22. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.049.
27. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Kuglema C, Lazarus JV, Paik A, de Avila L, et al. Association of food insecurity with MASLD prevalence and liver-related mortality. *J Hepatol.* 2025;82(2):203-10. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.011.
28. Zhang Y, Bu Y, Zhao R, Han C. Metabolic-associated fatty liver disease and pregnancy complications: new challenges and clinical perspectives. *Therap Adv Endocrinol Metabol.* 2024;15:20420188241274350. doi: 10.1177/20420188241274350.

Стаття надійшла до редакції 10.09.2025. – Дата першого рішення 17.09.2025. – Стаття подана до друку 22.10.2025