

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА ПРИ НЕАЛКОХОЛНА МАСТНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ И БРЕМЕННОСТ

Павлина Бойкова, Диана Ганчева

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Света Марина“,
Медицински университет - Варна

A CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH LIVER CIRRHOSIS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND PREGNANCY

Pavlina Boykova, Diana Gancheva

Clinic of Gastroenterology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение и цели: Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е значим обществен здравен проблем, засягащ близо един милиард хора по цял свят. НАМЧБ е най-честата причина за чернодробно увреждане в световен мащаб и представлява чернодробна изява на метаболитния синдром. НАМЧБ се подразделя на две основни групи: неалкохолна стеатоза на черния дроб (НАСЧ) и неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ), прогресиращ до цирроза. Съществуват малко литературни данни относно наличието на НАМЧБ при бременни и нейното влияние върху протичането на бременността. Предполага се повишена честота на поява на гестационен диабет, преждевременно раждане, ниско тегло на новороденото, прееклампсия, по-често родоразрешение с Цезарово сечение, по-честа поява на интрахепатална холестаза на бременността. Липсват данни за протичане на бременността при пациентки с НАМЧБ и вече формирана цирроза.

Клиничен случай: Представяме клиничен случай на 30-годишна жена, бременна в VIII лунарен месец, постъпила в клиниката по повод на тежест, чувство на подуване на корема, отоци по краката. Месец преди хоспитализацията проведени лабораторни изследвания и са установени: АСАТ-460 U/L, АЛАТ-980 U/L, ГГТ-28.3 U/L, общ билирубин – 20.2, Hb-138 г/л. Пациентката съобщава за два спонтанни аборта в миналото. След втория спонтанен аборт преди три години се установява поява на иктер и фебрилитет, което е причина за първата хоспитализация в клиниката. За първи път е поставена диагноза чернодробна цирроза на фона на неалкохолен стеато-

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a significant health problem in society and it affects around a billion people on a global scale. NAFLD is the most common reason for liver damage worldwide and is considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. NAFLD could be classified into two categories: non-alcoholic fatty liver (NAFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which can progress to liver cirrhosis. There is limited literature on the occurrence of NAFLD in pregnant women and its effect on pregnancy. It is presumed that there is an increase in the frequency of gestational diabetes, premature birth, low birth weight, preeclampsia, more frequent delivery with Caesarean section, and more frequent occurrence of intrahepatic cholestasis. There is no data on the course of pregnancy in patients with NAFLD and cirrhosis, which is already formed.

Clinical case: We present the clinical case of a 30-year-old woman, who is pregnant in the VIII lunar month and was brought to the hospital due to heaviness, feeling of bloating, and swelling in the legs. Laboratory examination conducted a month before hospitalization revealed that: AST - 460 U/L, ALT - 980 U/L, GGT - 28.3 U/L, total bilirubin – 20.2, Hb - 138 g/L. The patient informed that she had had two miscarriages in the past. After the second miscarriage three years ago, she was hospitalized for the first time due to icterus and fever. For the first time, she was diagnosed with: liver cirrhosis caused by non-alcoholic steatohepatitis, active, decompensated, child stage B; portal hypertension; metabolic syndrome; hypertension; obesity class III. Autoimmune and viral etiology of cirrhosis was excluded. Hepatoprotective treatment was conducted. Following the first hospitalization at the Endocrinology Clinic, the patient was diagnosed with: impaired

зен хепатит, активна, декомпенсирана; стадий В по Чайлд; портална хипертония; ПХГ; метаболитен синдром; артериална хипертония; затлъстяване III степен. Изключена е аутоимунна и вирусна етиология на цирозата. Проведено е хепатопротективно лечение. Следва първа хоспитализация в Ендокринологична клиника, където е приета диагнозата нарушена гликемия на гладно, намален глюкозен толеранс; метаболитен синдром; ХБ II ст., умерена степен, СФ; затлъстяване III ст.; дислипидемия; тиреодит на Хашимото. Назначена е терапия с глюкобай, диетичен и хипокалориен режим и двигателен режим. Последната хоспитализация в Ендокринологична клиника е по време на настоящата бременност в VI лунарен месец. Започнато е лечение с инсулин. По време на последната хоспитализация в клиниката лабораторните изследвания са: АСАТ – 29 U/l, АЛАТ – 42 U/l, ГГТ – 20 U/l, АФ – 113 U/l, общ билирубин – 7.0 $\mu\text{mol/l}$, холестерол – 5.67 mmol/l , триглицериди – 3.42 mmol/l , Нв-138 μl , Тр-200 $10^9/\text{l}$, Лев-6.58 $10^9/\text{l}$, ПИ-109%, ХЕ-1542 U/l, албумин-35 μl , седимент в урина: белтък полож.(++)...отр.(–). При ехографското изследване има данни за циротична трансформация на черен дроб, умерен асцит, спленомегалия, бременност с жив плод. В ДД план е отхвърлено наличие на насложена инфекция с хепатотропни и нехепатотропни вируси. След консулт с кардиолог и ехокардиография е отхвърлено наличие на сърдечна недостатъчност. Проведено е лечение с хепатопротектори и диуретици, в резултат на което следва нормализиране на чернодробните показатели и лекостепенно редуциране на асцита. Пациентката е изписана и насочена за планово родоразрешение чрез секцио цезареа при достигане на зрялост на плода.

Заключение: Клиничният случай представя пациентка с подлежаща чернодробна цироза при НАМЧБ и бременност, развила в хода на бременността преходна хепатоцитоза и декомпенсация на цирозата с поява на асцит, както и поява на захарен диабет при предшестващ нарушен глюкозен толеранс. НАМЧБ е заболяване, което засяга и млади пациенти в детеродна възраст. Наличието на напреднал стадий на НАМЧБ се свързва с множество усложнения по време на бременността, което налага проследяване и от гастроентеролог.

fasting glycemia; decreased glucose tolerance; metabolic syndrome; hypertensive disease stage II, moderate degree; obesity class III; dyslipidemia; Hashimoto's thyroiditis. Glucobay therapy, diet, and hypocaloric and exercise regimen were prescribed. The last hospitalization at the Endocrinology Clinic was during the VI lunar month of the current pregnancy. Insulin treatment was started. The results of the laboratory tests conducted during the last hospitalization in the Clinic are shown in Table 1. Ultrasound examination showed cirrhotic transformation of the liver, moderate ascites, splenomegaly, and pregnancy with coexisting live fetus. The presence of acute infection with hepatotropic and non-hepatotropic viruses was excluded. After consulting with a cardiologist and an echocardiography, the presence of heart failure was rejected. Hepatoprotective treatment and diuretics were carried out, which resulted in normalization of liver parameters and a slight reduction of ascites. The patient was discharged and referred for planned delivery by Caesarean section when the fetus reaches maturity.

Conclusion: The clinical case presents a patient with underlying hepatic cirrhosis in NAFLD and pregnancy, who developed transient hepatocytolysis and decompensation of cirrhosis with ascites during pregnancy, as well as diabetes mellitus on the background of previous impaired glucose tolerance. NAFLD is a disease, which could affect young patients in childbearing age. The presence of an advanced stage of NAFLD is associated with many complications during pregnancy, which requires follow-up by a gastroenterologist.

Ключови думи: неалкохолна мастна чернодробна болест, цироза, бременност

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cirrhosis, pregnancy

ВЪВЕДЕНИЕ

Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е значим обществен здравен проблем, засягащ близо един милиард хора по цял свят. НАМЧБ е най-честата причина за чернодробно увреждане в световен мащаб и представлява чернодробна изява на метаболитния синдром. НАМЧБ се подразделя на две основни групи: неалкохолна стеатоза на черния дроб (НАСЧ) и неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ). НАСЧ се счита за непрогресивната форма на НАМЧБ, при която има минимална до липсваща прогресия до цироза и липса на чернодробно-свързана смъртност, докато НАСХ е прогресивната форма, водеща до развитие на фиброза, цироза, хепатоцелуларен карцином и повишена чернодробно-свързана смъртност. Съществуват малко литературни данни относно наличието на НАМЧБ при бременни и нейното влияние върху протичането на бременността. Предполага се повишена честота на поява на гестационен диабет, преждевременно раждане, ниско тегло на новороденото, прееклампсия, по-често родоразрешение с Цезарово сечение, по-честа поява на интрахепатална холестаза на бременността. Липсват данни за протичане на бременността при пациентки с НАМЧБ и вече формирана цироза.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 30-годишна жена, бременна в VIII лунарен месец, постъпила в клиниката по повод на тежест, чувство на подуване на корема, отоци по краката. Месец преди хоспитализацията са проведени лабораторни изследвания, показващи хепатоцитоза (Табл. 1). Пациентката съобщава за два спонтанни аборта в миналото. След втория спонтанен аборт преди три години се регистрира поява на иктер и фебрилитет, което е причина за първата хоспитализация в клиниката. Тогава за първи път е поставена диагнозата чернодробна цироза на фона на неалкохолен стеатозен хепатит, активна, декомпенсирана; стадий В по Чайлд; портална хипертония; ПХГ; метаболитен синдром; артериална хипертония; затлъстяване III степен. Изключена е автоимунна и вирусна етиология на цирозата, както и болест на Уилсън и хемохроматоза. Проведено е хепатопротективно лечение. Следва първа хоспитализация в Ендокринологична клиника, където е приета диагноза нарушена гликемия на гладно, намален глюкозен толеранс; метаболитен синдром; ХБ II степен, умерена степен, СФ; затлъстяване III степен; дислипидемия; тиреоидит на Хашимото. Назначена е терапия с глюкобай, диетичен, хипокалориен и двигателен

Таблица 1. Динамика на лабораторните изследвания

	Изследвания в VI лунарен месец 12.2018	Предхоспитализационни изследвания М.02.2019	Изследвания след лечение М.03.2019
НВ g/L	128	138	125
Lew 10 ⁹ /L	5.39		6.58
Тр 10 ⁹ /L	280		200
АСАТ U/L	16	460	29
АЛАТ U/L	20	980	42
ГГТ U/L	14	28	20
АФ U/L	56		113
Общ билирубин $\mu\text{mol/L}$	9	20.2	7
ПИ%			109
ХЕ			1542
Серумен албумин			35
Белтък в урина	3+		2+

режим. Последната хоспитализация в Ендокринологична клиника е по време на настоящата бременност в VI лунарен месец. Започнато е лечение с инсулин.

Лабораторните изследвания при постъпването в клиниката след хепатопротективно лечение са отразени в Таблица 1. При ехографското изследване са налице данни за циротична трансформация на черен дроб, умерен асцит, спленомегалия, бременност с жив плод. В ДД план е отхвърлено наличие на насложена инфекция с хепатотропни и нехепатотропни вируси. След консулт с кардиолог и ехокардиография е отхвърлено наличие на сърдечна недостатъчност. Проведено е лечение с хепатопротектори и диуретици, в резултат на което следва нормализиране на чернодробните показатели и лекостепенно редуциране на асцита (Табл. 1). Пациентката е изписана и е насочена за планово родоразрешение чрез секцио цезареа при достигане на зрялост на плода.

ОБСЪЖДАНЕ

НАМЧБ е най-честата причина за чернодробна болест в световен мащаб и представлява нарастващ здравен проблем, следващ увеличаващата се честота на пациентите с метаболитен синдром. НАМЧБ е заболяване, което засяга и млади пациенти в детеродна възраст. Съществуват малко литературни данни относно наличието на НАМЧБ при бременни и нейното влияние върху протичането на бременността. Няколко проучвания изследват честотата на НАМЧБ сред бременните жени и показват честота 17.6% в канадската популация, 18.4% в Корея и 18.2% в Южна Азия (3,4,5). При бременните жени с НАМЧБ е по-висока честотата на диабет по време на бременност, гестационен диабет, гестационна хипертония и преекламписия, които са индикации за по-ранно родоразрешаване. Това предполага по-висока честота на преждевременно раждане при пациентки с НАМЧБ. Литературните данни по този въпрос са противоречиви. Съществуват публикации, посочващи връзка с преждевременно

раждане преди 32-ра гестационна седмица, и други, неотчитащи такава връзка (5,6,7).

Шведско проучване съобщава за повишен риск от поява на гестационен диабет при жени с диагностицирана преди бременността НАМЧБ (7). Проспективно канадско проучване сред мултиетническа популация установява, че наличието на ултразвукови критерии за НАМЧБ в 11-14-та гестационна седмица се свързва с повишен риск от развитие на гестационен диабет според критериите на Международната асоциация за диабет и бременност (3). Корейско проучване показва значително повишаване на появата на гестационен диабет при жени с диагностицирана НАМЧБ в 10-14-та гестационна седмица, както и позитивна корелация с тежестта на стеатозата (4). Инсулиновата резистентност играе основна роля в развитието на чернодробната стеатоза (8). Съществува строга връзка между инсулиновата резистентност (резултираща в гестационен диабет и диабет на бременността) и повишения ВМІ сред пациентите с чернодробна стеатоза. Неясна остава връзката между НАМЧБ и Инсулиновата резистентност по време на бременност. Известно е че НАМЧБ и метаболитния синдром са асоциирани с хипертонична болест при небременни жени. Все още не е напълно ясно как НАМЧБ се отнася към гестационната хипертония и преекламписията. Преекламписията е инфламаторно състояние с баланс между вазоконстриктивни и вазодилаторни цитокини, клонящо към вазоконстрикция. Наличието на някои метаболитни фактори, като затлъстяване, инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, води до развитие на преекламписия и отделяне на проинфламаторни цитокини (9).

Известно е, че нивото на АЛАТ се покачва често при подлежащ неалкохолен стеатозен хепатит при небременни. Известно е също така, че серумният АЛАТ по време на трети триместър на бременността е по-нисък отколкото при небременни жени. Проучване установява значимо покачване на средното ниво на АЛАТ, успоредно с по-

качване на степента на чернодробната стеатоза, дори и да остава в рамките на нормалното ниво (5).

Не е известно дали бременността повлиява прогресията на НАМЧБ. Имайки предвид, че НАМЧБ се свързва с диетичния режим и телесното тегло при небременни жени, възможно е степента на НАМЧБ да се променя в хода на бременността в следствие промяната на диетичните навици на бременните, появата на емезис гравидарум, покачването на тегло и потискането на метаболизма, които се наблюдават по време на бременност.

Спазването на диетичен режим и двигателната активност са доказаните методи за лечение на НАМЧБ (1,2). Следователно, промяната в начина на живот (диетичен режим и двигателна активност) при жени в детеродна възраст с подлежаща НАМЧБ може да забави хода на болестта и да подобри протичането на бъдеща последваща бременност. Наличието на бременност също така би могло да се използва за провеждане и на ехографски скрининг за наличие на чернодробна стеатоза, тъй като болшинството от бременните провеждат рутинен ехографски преглед в хода на бременността.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиничният случай представя пациентка с подлежаща чернодробна цироза при НАМЧБ и бременност, развила в хода на бременността преходна хепатоцитоза и декомпенсация на цирозата с поява на асцит, както и поява на захарен диабет при предшестваш нарушен глюкозен толеранс. НАМЧБ е заболяване, което засяга и млади пациенти в детеродна възраст. Наличието на напреднал стадий на НАМЧБ се свързва с множество усложнения по време на бременността, което налага проследяване и от гастроентеролог.

ЛИТЕРАТУРА

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, Journal of Hepatology 2016

2. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases, HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 1, 2018
3. De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, Vlachou PA, Maguire JL, Nathens AB, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Early Pregnancy Predicts Dysglycemia in Mid-Pregnancy: Prospective Study. Am J Gastroenterol [Internet]. 2016. May 15
4. Lee SM, Kwak SH, Koo JN, Oh IH, Kwon JE, Kim BJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. Diabetologia [Internet]. 2018. November
5. Rasika Pradeep Herath, Shirom R. Siriwardana, Chanil D. Ekanayake, Vikum Abeyssekara, Conceptualization, Sajith U. A., Himali P. Herath, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy complications among Sri Lankan women: A cross sectional analytical study. PLoS One. 2019. April
6. Mousa N, Abdel-Razik A, Shams M, Sheta T, Zakaria S, Shabana W, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy. Br J Biomed Sci [Internet]. 2018. October
7. Hagström H, Höijer 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 [Internet]. 2016. February
8. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. World J Gastroenterol [Internet]. 2014. September
9. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. Front Physiol [Internet]. 2018

Адрес за кореспонденция:

Павлина Бойкова
Клиника по гастроентерология
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. „Христо Смирненски“ №1
9000 Варна
e-mail: pavlina_gbv@abv.bg
