

УДК 616.37-008.64-074:[618.2-06:616.379-008.64]

Л.М. Купчік, В.І. Купчік

Клініко-лабораторні особливості перебігу вагітності на тлі поєднання гестаційного цукрового діабету та екзокринної панкреатичної недостатності

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 32-36; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).3236

For citation: Kupchik LM, Kupchik VI. (2024). Clinical and laboratory peculiarities of pregnancy course complicated with gestational diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 32-36. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).3236

Перебіг вагітності може супроводжуватися рядом несприятливих станів, одним з яких є гестаційний цукровий діабет (ГЦД). Зниження толерантності до глюкози є пристосувальним механізмом під час вагітності, але розвиток ГЦД має в основі певну декомпенсацію функцій підшлункової залози, що може торкатися не лише внутрішньо-, але й зовнішньосекреторної панкреатичної активності (ПЗСА).

Мета – вивчити анамnestичні, клінічні та лабораторні особливості перебігу вагітності зниженням ПЗСА при ГЦД.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 112 жінок (87 жінок з основної групи, поділені на 2 підгрупи за наявністю диспепсичних симптомів; а також 25 вагітних із контрольної групи). Вивчено анамnestичні дані, перебіг даної вагітності та проведено імуноферментне дослідження концентрації сироваткового трипсिनогену (ТпГ) і фекальної еластази-1 (ФЕ-1). Статистичний аналіз результатів виконано в пакетах «Microsoft Office Excel» і «MedStat». Різницю між групами прийнято за достовірну при $p \leq 0,05$.

Результати. У вагітних із ГЦД і зниженою ПЗСА встановлено наявність в анамнезі факторів, що потенційно впливають на розвиток захворювань підшлункової залози. Виявлено достовірно нижчі показники ТпГ та ФЕ-1 в основній групі проти групи контролю. Визначено пряму залежність між ступенем зниження ПЗСА при ГЦД і клінічними проявами диспепсії, а також із виникненням ранніх ускладнень вагітності.

Висновки. Збільшення віку вагітної, перенесені хвороби шлунково-кишкового тракту, синдром полікістозних яєчників та ожиріння асоційовані із більшою вираженістю зниження ПЗСА в жінок із ГЦД, клінічно це проявляється виникненням диспепсичних проявів, блювання вагітних і загрозового абортів; лабораторно – зниженням концентрації ТпГ та ФЕ-1, які корелюють із тяжкістю клінічних проявів.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гестаційний цукровий діабет, вагітність, екзокринна недостатність підшлункової залози, панкреатичні ферменти, фекальна еластаза-1, трипсिनоген.

Clinical and laboratory peculiarities of pregnancy course complicated with gestational diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency

L.M. Kupchik, V.I. Kupchik

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The course of pregnancy can be accompanied by a number of adverse conditions, one of which is gestational diabetes mellitus (GDM). Reduced glucose tolerance is an adaptive mechanism during pregnancy, but the development of GDM is based on a certain decompensation of pancreatic functions, which may affect not only endocrine but also exocrine pancreatic activity (EPA).

Aim – to study the anamnestic, clinical and laboratory features of the course of pregnancy with reduced EPA in GDM.

Materials and methods. The study involved 112 patients (87 women from the main group, divided into 2 subgroups according to the presence of dyspeptic symptoms; and 25 pregnant women from the control group). Anamnestic data, the course of this pregnancy were studied and enzyme immunoassays for serum trypsinogen (TPG) and fecal elastase-1 (FE-1) concentrations were performed. Statistical analysis conducted using Microsoft Office Excel and MedStat software. The difference between groups was considered significant at $p \leq 0.05$.

Results. In pregnant women with GDM and reduced EPA, the presence of factors in the anamnesis that potentially affect the development of pancreatic diseases was established. Significantly lower TPG and FE-1 levels were found in the main group compared to the control group. A direct relationship was determined between the degree of reduction in EPA in GDM and clinical manifestations of dyspepsia, as well as with the occurrence of early pregnancy complications.

Conclusions. Increasing maternal age, previous gastrointestinal diseases, polycystic ovary syndrome, and obesity are associated with a greater severity of decreased EPA in women with GDM, clinically manifested by the occurrence of dyspeptic manifestations, vomiting of pregnancy, and threatened abortion; laboratory findings were: decreased TPG and FE-1 concentrations, which correlate with the severity of clinical picture.

The study was conducted in accordance with principles of the Declaration of Helsinki. Research protocol was approved by local ethics committee of the participating institution. Informed consent was obtained.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: gestational diabetes mellitus, pregnancy, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic enzymes, fecal elastase-1, trypsinogen.

Вступ

Вагітність – одна з найочікуваніших, але водночас із найзагрозливіших подій у житті жінки. Незважаючи на те, що виношування дитини є фізіологічним процесом, за приблизно 40 тижнів гестаційного терміну жінка перебуває в зоні підвищеного ризику розвитку різноманітних ускладнень, у тому числі тих, що загрожують її життю й життю плода. Одним із таких обтяжливих станів є гестаційний цукровий діабет (ГЦД) – стан порушення обміну глюкози, що вперше виявляється саме під час вагітності [2]. Перебіг ГЦД, як правило, безпосередньо не пов'язаний із розвитком екстрених станів в акушерській практиці, але може бути в основі їхнього виникнення: макросомія плода та багатоводдя, які часто супроводжують ГЦД, можуть закласти небезпеку клінічної невідповідності між тазом матері та розмірами дитини з наступним розривом матки, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти тощо [3]. Проте під час прогресування вагітності з ГЦД може виникати ряд несприятливих симптомів або явищ із боку екстрагенітальних причин, оскільки порушення метаболізму є проблемою системного рівня, не лише фетоплацентарного комплексу. Найуразливішою з точки зору етіопатогенезу в цьому контексті є підшлункова залоза (ПШЗ), оскільки зниження саме її функції лежить в основі ГЦД. ПШЗ є залозою із внутрішньо- і зовнішньосекреторною активністю: в ендокринному плані вона є продуцентом гормонів глюкагону та інсуліну, причому саме з частковою резистентністю до останнього пов'язаний розвиток власне ГЦД; екзокринна ж її функція полягає в продукції ферментів травлення, які розщеплюють білки, жири та вуглеводи на компоненти, забезпечуючи адекватну роботу травної системи, а в разі порушення панкреатичної зовнішньосекреторної активності (ПЗСА) у хворих виявляють різноманітні диспепсичні симптоми й синдроми [13]. Логічними є припущення щодо порушення обох функцій при ГЦД, оскільки страждає єдиний орган, а також щодо наявності додаткових обтяжливих факторів у тих вагітних, які зазнають гастроінтестинальних симптомів при ГЦД. У цій роботі розглянуто анамнестичні, клінічні й деякі імуноферментні аспекти перебігу вагітності в жінок із ГЦД із позиції порушення ПЗСА.

Мета дослідження – вивчити анамнестичні, клінічні та лабораторні особливості перебігу вагітності із недостатністю ПЗСА при ГЦД.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 87 вагітних основної групи з уперше діагностованим під час цієї вагітності ГЦД, яких поділено на групу 1 (Г1) – 48 жінок із гастроінтестинальними проявами, а також на групу 2 (Г2) – 39 вагітних без гастроінтестинальних симптомів. Для групи контролю (ГК) взято дані 25 жінок із фізіологічним перебігом гестації. Усіх жінок спостерігали в КНП «Перинатальний центр м. Києва» з вересня 2021 року по вересень 2024 року. Діагноз ГЦД встановлено після виявлення відхилень від нормальних результатів перорального тесту толерантності до глюкози (згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 09.08.2022 № 1437 «Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність»). Крім анамнестичних і клінічних даних, вивчено рівень сироваткового трипсиногену (ТпГ) та фекальної еластази-1 (ФЕ-1) за допомогою імуноферментних наборів «ELISA» виробництва «MyBioSource» і «ScheBo® Pancreatic Elastase 1™ Stool Test kit», відповідно до наданих до реактивів інструкцій. Пороговими значеннями концентрацій ферментів, нижче яких вже діагностували лабораторно підтверджену недостатність ПЗСА помірного ступеня, визнано показники <200 нг/мл для ФЕ-1 і <20 нг/мл для ТпГ [16].

Статистичну оцінку проведено з використанням пакетів «MedStat v.5.2» і «Microsoft Excel». Після встановленого нормального розподілу отриманих величин за критерієм Д'Агостіно-Пірсона використано метод множинних порівнянь Шеффе для оцінювання й зіставлення середніх значень між групами, достовірну різницю між показниками прийнято за $p \leq 0,05$.

Клінічне дослідження проведено з дотриманням сучасних біоетичних норм і наукових стандартів відповідно до принципів Гельсінської декларації щодо наукових досліджень за участю пацієнтів; узгоджено та затверджено комісією з питань біоетики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Усіх учасниць поінформовано про дослідження, надано їм детальні роз'яснення, після чого отримано від них добровільну згоду на участь.

Результати дослідження та їх обговорення

З анамнестичних даних оцінено вік, перенесені захворювання шлунково-кишкового тракту, гінекологічні захворювання, а також перебіг даної вагітності.

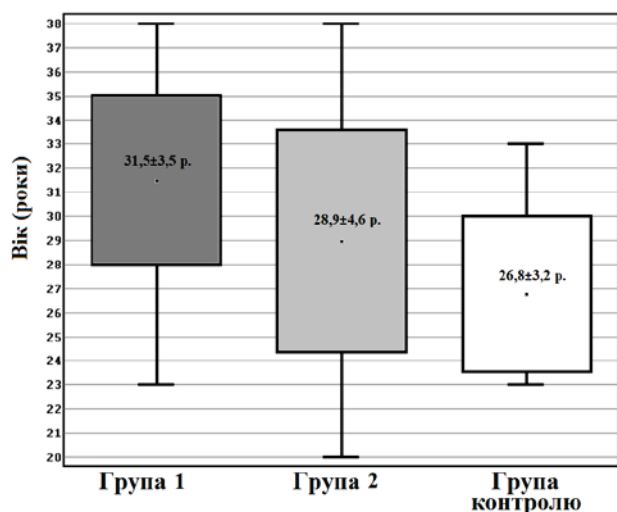


Рис. 1. Вікова характеристика жінок досліджуваних груп

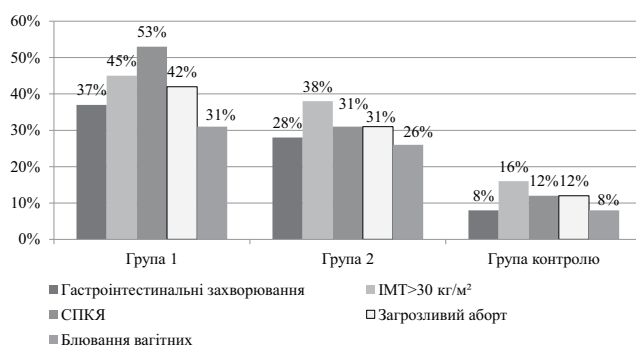


Рис. 2. Анамнестичні особливості жінок досліджуваних груп

Під час статистичного аналізу встановлено відмінності у віковому контингенті обстежуваних. Середній вік для Г1 становив $31,5 \pm 3,5$ року, для Г2 – $28,9 \pm 4,6$ року, для ГК – $26,8 \pm 3,2$ року; між Г1/ГК ($p < 0,01$) і між Г1/Г2 ($p = 0,01$) встановлено достовірну різницю у віці (рис. 1).

За результатами оцінювання перенесених хвороб із боку шлунково-кишкового тракту встановлено, що 18 (37,5%) жінок Г1, 11 (28,2%) жінок Г2 і 2 (8%) жінки ГК мали хоча б один епізод встановленого діагнозу гастроінтестинальних захворювань під час звернення до профільного лікаря, проте слід наголосити, що у вагітність жінки вступали без активного перебігу захворювання, а під час консультації гастроентеролога в них не виявили загострення попереднього стану або нової нозологічної форми. Ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м²) відзначили у 22 (45,8%) жінок Г1, 15 (38,5%) жінок Г2 і 4 (16%) жінок ГК. Щодо статистично значущих гінекологічних захворювань, то у 26 (53,1%) жінок Г1, 12 (31,6%) жінок Г2 і 3 (12%) жінок ГК

встановили до вагітності діагноз синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

Вивчаючи перебіг поточної вагітності, насамперед дізнавалися про виникнення гастроінтестинальної симптоматики, на основі чого жінок із ГЦД поділили на групи: у Г1, у якій вагітні виявили наявність симптомів, переважними скаргами були нудота, розлади випорожнення, здуття живота і абдомінальні болі (шлунковий і кишковий диспепсичні синдроми). Щодо акушерських ускладнень, то загрозливий аборт (ЗА) ускладнював перебіг вагітності у 20 (41,7%) жінок Г1, 12 (30,8%) жінок Г2 і 3 (12%) жінок ГК; блювання вагітних (легкого і середнього ступеня тяжкості) до 12-го тижня вагітності (БВ) спостерігали в 15 (31,2%) вагітних Г1, 10 (25,6%) вагітних Г2 і 2 (8%) жінок із ГК.

Графічно результати дослідження анамнестичних даних наведено на рисунку 2.

За результатами дослідження рівня ФЕ-1, найменші значення спостерігали в Г1 ($193,1 \pm 23,4$ нг/мл), причому у 41,7% жінок цієї групи показник ФЕ-1 сягав значень 199–150 нг/мл, що відповідає легкому ступеню зниженню ПЗСА. У Г2 середні концентрації становило $210,3 \pm 14,9$ нг/мл, значення нижче порогового допустимого спостерігали у 23,1% жінок. У ГК рівень ФЕ-1 становив $292,1 \pm 36,3$ нг/мл, у жодної жінки не було значення < 200 нг/мл (рис. 3).

За даними дослідження ТпГ виявили схожі зміни: між усіма трьома групами були достовірні відмінності, проте найнижчі середні показники відзначили в жінок Г1, а у 8,4% із них значення ТпГ становило < 20 нг/мл; у Г2 показники були дещо вищими, але в жодній вагітній не виявили концентрацію ТпГ $> 44,9$ нг/мл; у ГК не було зниження рівня ТпГ < 45 нг/мл (рис. 4).

Під час оцінювання результатів насамперед привертає до себе увагу вікова характеристика жінок досліджуваних груп. Цікавим є відсутність достовірної різниці між Г2 і ГК, тобто панкреатична недостатність може виникати при ГЦД у будь-якому віці, але симптомний перебіг недостатності ПЗСА є більш характерним для жінок, вагітність яких наступила у віці 30 років і вище.

У дослідженні досить високою була частота перенесених гастроінтестинальних захворювань. Шлунково-кишковий тракт – єдина система, тому різні патології запальної та холестатичної природи, які виникають у ній додатково до власне запалення тканини ПШЗ, можуть стати при-

чиною розвитку недостатності ПЗСА. На тлі вагітності із ГЦД, коли йде поступове збільшення навантаження на усі органи і системи жінки разом із метаболічними зрушеннями, органічні та функціональні зміни в гастроінтестинальній системі можуть знову почати проявлятися, виступаючи не як окремі клінічні форми, а утруднюючи функціонування ПШЗ, яка і так працює в перевантаженому стані, компенсуючи необхідні для успішного виношування вагітності ендокринні зміни. До найпоширеніших патологій, перенесених жінками, залучених до дослідження, входили ті, що, за даними літератури, асоційовані із вторинним ураженням ПШЗ: перенесений панкреатит [11], синдром подразненого кишечника [9], хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт [4], холестатичний синдром [10].

Досить чутливими виявилися результати визначення концентрацій ФЕ-1 та ТпГ – вони змінювалися відповідно до клінічної вираженості зниження ПЗСА, що характеризує їх як показові маркери в оцінюванні екзокринної функції ПШЗ під час вагітності з ГЦД.

Синдром полікістозних яєчників і надлишкова маса тіла, яка часто супроводжує й обтяжує його перебіг, вже давно визнані патологічними станами, на тлі яких виникає інсулінорезистентність [6]. Це впливає на вищі ризики виникнення ГЦД за їх наявності в жінок, а одним із безпосередніх механізмів, який пояснює подібні зміни, є активація запалення в тканині ПШЗ за рахунок ініціювання шляхів ядерного фактора NF-κB та фактора некрозу пухлин-α, що веде до функціональних змін у ПШЗ та може бути асоційоване з розладами роботи як бета-клітин, так і фермент-продукуючих структур ацинарного апарату ПШЗ [7].

Щодо розвитку ранніх ускладнень вагітності з ГЦД і зниженою ПЗСА, погляди на це питання є досить контраверсійними. У наведеному нами дослідженні виявлено чітку залежність частоти виникнення ЗА і БВ від тяжкості розладу ПЗСА, оскільки частота цих ускладнень була достовірно вищою в обох основних підгрупах із вищими показниками в Г1, де екзокринна недостатність проявлялася клінічно. У літературі немає одностайної думки щодо виникнення ЗА при ГЦД [5,8], а ось помірна панкреатична недостатність асоційована з вищими ризиками ЗА [14,15]. Щодо БВ, збільшення частоти його виникнення при зниженні ПЗСА може бути одним із проявів тяжкості диспепсичних симптомів, оскільки в Г1 БВ спостерігалось частіше, ніж у Г2. Проте

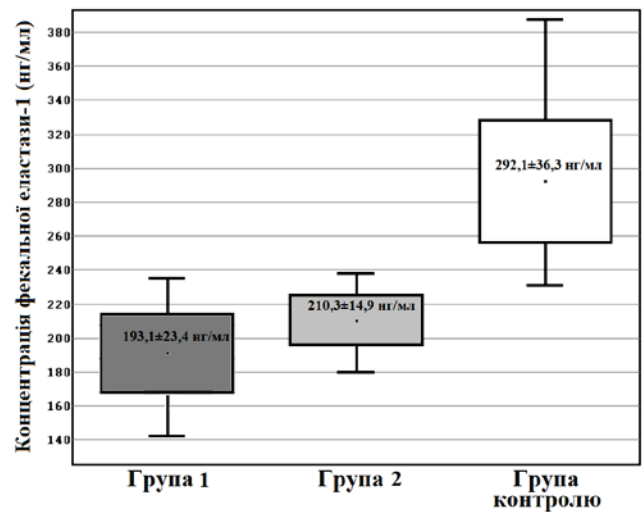


Рис. 3. Концентрація фекальної еластази-1 у жінок досліджуваних груп

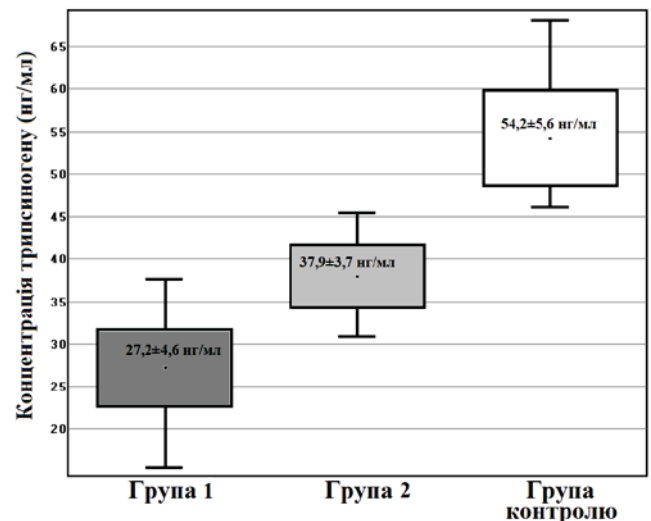


Рис. 4. Концентрації сироваткового трипсиногену в жінок досліджуваних груп

необхідні подальші дослідження для остаточного прийняття рішення щодо залежності виникнення ранніх ускладнень вагітності від тяжкості ГЦД і зниженої ПЗСА.

Враховуючи отримані результати, можна зробити висновок, що дослідження екзокринної функції ПШЗ є цікавим напрямом вивчення для гастроентерологів та акушерів-гінекологів. Перспективним є дослідження стану фетоплацентарного комплексу за наявності зниження ПЗСА, відслідковування зворотного розвитку змін у ПШЗ, наслідків перенесеного ГЦД, оскільки, крім негайних негативних подій (макросомії, багатоводдя, фетопатій, пов'язаних із ними ускладнень розродження тощо), багато авторів повідомляють про можливі підвищення ризиків

виникнення цукрового діабету 2-го типу в жінок і дітей [1] у майбутньому, розвиток раку ПШЗ у матері, дистрофічних розладів сітківки, артеріальної гіпертензії тощо [12].

Висновки

Під час дослідження ПЗСА в жінок із ГЦД спостерігається її зниження, причому як у симптомних, так і в безсимптомних вагітних.

Чинниками розвитку недостатності ПЗСА при ГЦД є збільшення віку вагітної, наявність в анамнезі гастроентерологічних захворювань, ожиріння, а також СПКЯ, діагностований до вагітності.

Як симптомний, так і безсимптомний варіант перебігу ГЦД зі зниженням ПЗСА асоціюється з розвитком таких ускладнень вагітності, як блювання вагітних до 12 тижнів і загроза переривання вагітності.

Глибину зниження ПЗСА можна оцінити за допомогою імуноферментних тестів – визначення концентрації ФЕ-1 та ТпГ, причому ступінь зниження показників і погіршення панкреатичної функції перебуває в прямопропорційній залежності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Barbetti F, Deeb A, Suzuki S. (2024). Neonatal diabetes mellitus around the world: Update 2024. *Journal of Diabetes Investigation*. 15(12): 1711-1724. <https://doi.org/10.1111/jdi.14312>.
2. Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M et al. (2023). Gestational diabetes mellitus (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift*. 135(S1): 115-128. <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02181-9>.
3. Khara MR, Korda IV, Podilska TI. (2023). Gestational diabetes mellitus and its complications, role of desynchronosis in pathogenesis (a review). *Pathologia*. 20(2): 195-202. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.282626>.
4. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J et al. (2021). Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *Journal of Clinical Medicine*. 10(24): 5779. <https://doi.org/10.3390/jcm10245779>.
5. Lee HJ, Norwitz E, Lee B. (2018). Relationship between threatened miscarriage and gestational diabetes mellitus. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1955-2>.
6. Lembryk IS, Tymoshchuk OV. (2020). Exocrine pancreatic dysfunction in children with obesity: characteristics of clinical picture and diagnostics. *Likarska sprava*, (1-2): 36-41. [https://doi.org/10.31640/jvd.1-2.2020\(5\)](https://doi.org/10.31640/jvd.1-2.2020(5)).
7. Malin SK, Kirwan JP, Sia CL, González F. (2015). Pancreatic β -cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: role of hyperglycemia-induced nuclear factor- κ B activation and systemic inflammation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 308(9): E770-E777. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00510.2014>.
8. Nteeba J, Kubota K, Wang W, Zhu H, Vivian JL et al. (2019). Pancreatic prolactin receptor signaling regulates maternal glucose homeostasis. *Journal of Endocrinology*. 241(1): 71-83. <https://doi.org/10.1530/joe-18-0518>.
9. Olmos JI, Piskorz MM, Litwin N, Schaab S, Tevez A, Bravo-Velez G et al. (2022). Exocrine Pancreatic Insufficiency is Undiagnosed in Some Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Using the Rome IV Criteria. *Digestive Diseases and Sciences*. 67(12): 5666-5675. Epub 2022 Jun 15. doi: 10.1007/s10620-022-07568-8. PMID: 35704255.
10. Pfister E, Dröge C, Liebe R, Stalke A, Buhl N, Ballauff A et al. (2022). Extrahepatic manifestations of progressive familial intrahepatic cholestasis syndromes: Presentation of a case series and literature review. *Liver International*. 42(5): 1084-1096. Epub 2022 Mar 15. doi: 10.1111/liv.15200. PMID: 35184362.
11. Phillips AE, Bejjani J, Culp S, Chennat J, Lee PJ, Machicado JD et al. (2024). Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency at 12 months after acute pancreatitis: a prospective, multicentre, longitudinal cohort study. *eClinicalMedicine*. 75: 102774. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102774>.
12. Sheiner E. (2020). Gestational Diabetes Mellitus: Long-Term Consequences for the Mother and Child Grand Challenge: How to Move on Towards Secondary Prevention? *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*. 1. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2020.546256>.
13. Singh A, Singh RK, Singh AK, Chauhan M, Gautam V. (2023). Evaluation of Serum Amylase and Lipase in Gestational Diabetes Mellitus and Association With Gastrointestinal Symptoms. *Cureus*. 5(11): e48376. doi: 10.7759/cureus.48376. PMID: 38060711; PMCID: PMC10698305.
14. Tang M, Xu J-M, Song S-S, Mei Q, Zhang L-J. (2018). What may cause fetus loss from acute pancreatitis in pregnancy. *Medicine*. 97(7): e9755. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009755>.
15. Wu D, Ru N, Wang Y-C, Ma G-X, Shi T-Y, Xiong S-H et al. (2024). Genetic Factors Associated with Adverse Pregnancy Outcomes in Chronic Pancreatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 15(4): e00691. doi: 10.14309/ctg.0000000000000691. PMID: 38334943; PMCID: PMC11042769.
16. Zhan W, Akshintala V, Greer PJ, Alkaade S, Anderson MA et al. (2020). Low serum trypsinogen levels in chronic pancreatitis: Correlation with parenchymal loss, exocrine pancreatic insufficiency, and diabetes but not CT-based cambridge severity scores for fibrosis. *Pancreatology*. 20(7): 1368-1378. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.08.025>.

Відомості про авторів:

Купчік Лариса Максимівна – к.мед.н., доц. каф. внутрішньої медицини №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-9820-7004>.

Купчік Владислава Ігорівна – к.мед.н., асистент каф. акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-4394-260X>.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.