

II Klinika Ginekologii Operacyjnej. Instytut Położnictwa i Chorób Kobiecth.  
Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: doc. dr hab. Jerzy Jakowicki

Marek KRAUZE

**Ocena wydalania estrogenów i pregnandiolu  
w niektórych zaburzeniach II trymestru ciąży**

Оценка выделения эстрогенов и прегнандиолов при некоторых нарушениях  
II триместра беременности

The Evaluation of the Excretion of Oestrogens and Pregnandiol in some Disturbances  
in the Second Trimester of Pregnancy

Dynamiczny rozwój badań nad hormonami sterydowymi w ostatnich latach pozwolił w coraz większym stopniu na ocenę ich roli i znaczenia w całości zjawisk endokrynologicznych w ciąży prawidłowej i zaburzonej (10, 11, 12, 14, 16, 17, 22, 25, 34, 38, 48, 58, 61). Głównymi frakcjami sterydów o działaniu estrogenym są estron, estradiol-17 $\beta$  i estriol. Wśród hormonów sterydowych o działaniu gestagenym pierwszoplanową rolę odgrywa progesteron, którego głównym metabolitem określanym w moczu jest pregnandiol (17, 18, 22, 36, 43, 44, 53, 56, 63, 69). Podczas ciąży ilość hormonów sterydowych wzrasta wielokrotnie (13, 40, 44). Związane jest to z obecnością dodatkowego gruczołu wydzielania, wewnętrznego, jakim jest łożysko, które wspólnie z płodem stanowi całość określoną przez Diczfalusy'ego jednością płodowo-łożyskową (foeto-placental unit) (5, 9, 25, 39, 55, 60, 62).

Najczęściej oznaczanym estrogenem podczas ciąży jest estriol, a jego ilość w dobowej zbiorce moczu, szczególnie w końcu ciąży jest miernikiem żywotności płodu (6, 8, 23, 24, 26, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 47, 65). Wielokrotne systematyczne oznaczenia estronu i estradiolu obok estriolu w moczu dobowym ciężarnych wykazują stałe narastanie ocenianych frakcji wraz z rozwojem ciąży (1, 2, 10, 14, 28, 37, 40). Poważnym problemem w położnictwie są krwawienia w przebiegu ciąży (6, 7, 11, 34, 68). Aca v e d o i wsp. (1) nie znaleźli zależności pomiędzy wydalanymi ilościami ogólnych estrogenów a przebiegiem poronienia do 20 tygodnia ciąży. Brown i wsp. (15) stwierdzili obniżone ilości estrogenów ogólnych w grupach ciąż zagrożonych od 6 do 22 tygodnia, jakkolwiek poronienie następowało również u pacjentek z prawidłową ilością estrogenów w moczu dobowym. Oznaczenia estrogenów we krwi wykazują stały wzrost ich koncentracji w przebiegu prawidłowej

cięży oraz korelację pomiędzy wydalaniem z moczem dobowym estriolem i jego koncentracją we krwi (51, 59, 64, 66, 67).

Progesteron, nazwany przez Davisa i Plotza (22) hormonem ciąży, jest produkowany w organizmie kobiety przez jajnik, korę nadnerczy i łożysko (17). Zwiększona synteza progesteronu podczas ciąży znajduje wyraz zarówno w wzrastających ilościach krążącego we krwi aktywnego hormonu, jak i w zwiększeniu wydalania pregnandiolu, głównego metabolitu progesteronu w moczu (36, 44, 56, 61, 66). W przypadkach stwierdzenia niskiego poziomu pregnandiolu wydalanego w moczu dobowym we wczesnym okresie ciąży znacznie częściej dochodziło do poronienia, w ciążach zaawansowanych zaś do porodów przedwczesnych (15). Przyjmuje się, że ilość pregnandiolu w moczu jest przede wszystkim miernikiem czynności łożyska (56, 57). Z chwilą obumarcia płodu wydalanie pregnandiolu spada znacznie później od estriolu (45, 46, 52). Fizjologiczna rola progesteronu w ciąży polega między innymi na tym, że zmniejsza on pobudliwość skurczową mięśnia macicy (17, 19, 21, 22). Progesteron nasila hamujące działanie adrenaliny na myometrium, podczas gdy podawanie estrogenów zwiększa kurczliwość mięśnia macicy (19, 20, 42, 48, 58). Przebieg prawidłowej ciąży uzależniony jest w pewnej mierze od właściwych proporcji substancji hormonalnych. Niezwykle istotne są wzajemne relacje w zakresie hormonów sterydowych, oceniane przy pomocy porównywania stężeń wydalanych z moczem substancji (41, 44, 54, 67).

Zagadnienia endokrynologii ciążyowej oparte na diagnostyce chemicznej hormonów białkowych i sterydowych wydalanych z moczem doczekały się wielu opracowań, głównie jednak dotyczących pierwszego i ostatniego trymestru ciąży. Wśród zagadnień endokrynologicznych II trymestru ciąży istnieje olbrzymia dysproporcja pomiędzy osiągnięciami w zakresie badań eksperymentalnych a skąpyimi danymi klinicznymi dotyczącymi patologii tego okresu. Celem badań było więc podjęcie próby wyjaśnienia istniejących stosunków ilościowych w wydalaniu hormonów sterydowych lub ich metabolitów w powikłaniach przebiegu ciąży u klinicznie zdrowych pacjentek w II trymestrze ciąży, gdy zagrożenie dotyczyło głównie płodu.

#### MATERIAŁ I METODYKA

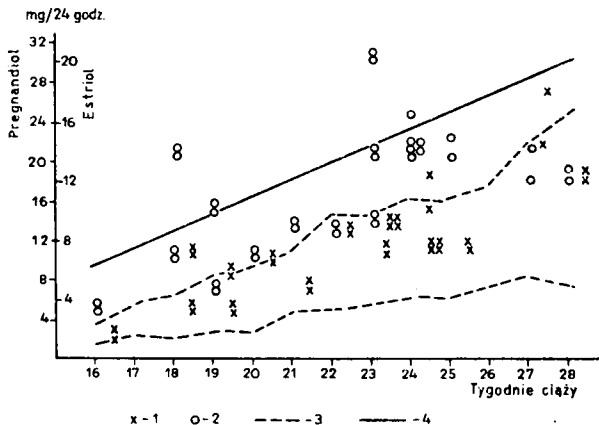
Badaniami objęto 82 ciężarne w wieku 18—41 lat od 16 do 28 tygodnia ciąży, u których wykonano 102 oznaczenia wydalania estrogenów i 87 oznaczeń pregnandiolu w moczu. Wśród badanych 43 było pierworódkami, a 39 wieloródkami. Zaawansowanie ciąży obliczano od daty ostatniego krwawienia miesięcznego do momentu badania i odjęciu następnie 14-dniowego okresu czasu. Ponadto oceną rozwoju ciąży było rutynowe badanie położnicze. Pacjentki z ciążą zagrożoną podzielono na następujące grupy badanych: 1) z ciążą powikłaną wystąpieniem skurczów macicy odczuwalnych boleśnie przez pacjentkę oraz rejestrowanych tokometrem, 2) z ciążą powikłaną krwawieniem z dróg rodnych, przy czym dalszy przebieg kliniczny ciąży nie wykazywał łożyska przodującego, 3) z ciążą powikłaną krwawieniem oraz skurczami mięśnia macicy. Na grupę kontrolną składały się 34 oznaczenia sterydów wykonane u 27 ciężarnych zgłaszających się celem okresowej kontroli lekarskiej. Wiek ciężarnych w tej grupie wynosił od 20 do 36 lat. Wśród nich 15 było pierworódkami, a 12 wieloródkami. W grupach ciąż badanych stwierdzono na ogół ustępowanie objawów zagrożenia w czasie hospitalizacji. Do analizy materiału kwalifikowano jedynie te ciężarne, u których w okresie 2 tygodni po wykonaniu badań nie nastąpiło pogorszenie w stanie ciąży. Wszystkie pacjentki uznano za klinicznie zdrowe (poza 1 pacjentką z wadą serca), a zagrożenie dotyczyło jedynie

ciąży. Dobową zbiórkę moczu przeprowadzano od godz. 8.00 rano, pozostawiając mocz niekonserwowany. W czasie zbierania moczu nie stosowano leczenia hormonalnego. W moczu określano frakcje estrogenów: estron ( $E_1$ ), estradiol-17 $\beta$  ( $E_2$ ) i estriol ( $E_3$ ) oraz metabolit progesteronu pregnandiol (P). W celu identyfikacji, rozdziału i ilościowego oznaczenia estronu, estradiolu-17 $\beta$  i estriolu użyto metody chromatografii cienkowarstwowej opierając się na zasadach podanych przez Lisboa i Diczfalusy'ego (49) oraz Fehera i Csillaga (27) z zastosowaniem hydrolizy enzymatycznej. Pomiar ekstynkcji na spektrofotometrze wykonywano na trzech długościach fali (460, 505, 550) z zastosowaniem poprawki Allena (3). Pregnandiol oznaczano stosując metodę chromatografii cienkowarstwowej podaną przez Banga (4). Spektrofotometryczny pomiar ekstynkcji odczytywano z zastosowaniem poprawki Allena (3) na trzech długościach fali 400, 435 i 470 nm. Wartość próbki przeliczano na dobową ilość wydalonych z moczem estrogenów i pregnandiolu, porównując wysokość ekstynkcji standardów i prób badanych. Uzyskane wyniki poddano analizie matematycznej wyliczając dla estrogenów współczynnik

według wzoru  $\frac{E_3}{E_1 + E_2}$  oraz współczynniki korelacji dla stężeń estronu i estradiolu w poszczególnych grupach badanych i współczynnik korelacji wydalania estriolu do pregnandiolu.

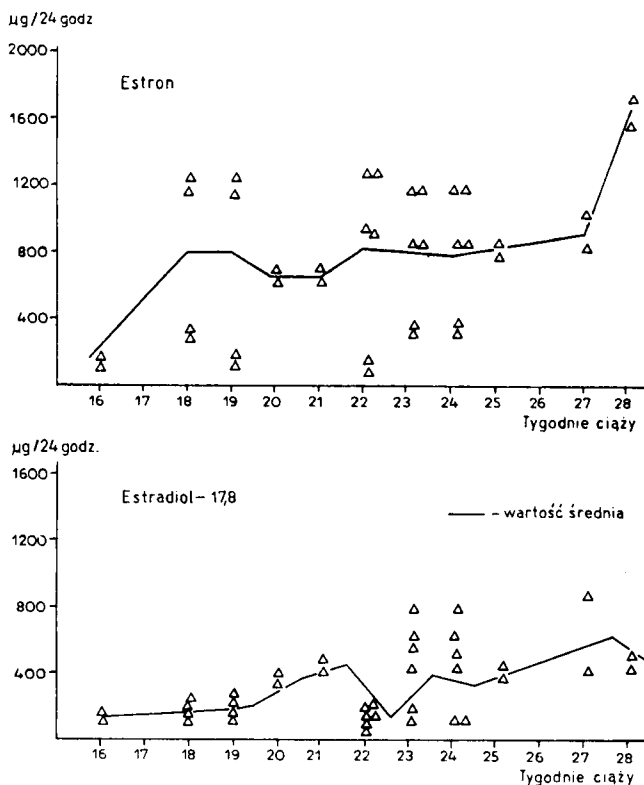
#### WYNIKI

Oznaczenia frakcji estrogenów: estronu, estradiolu-17 $\beta$  i estriolu wykonano u 27 kobiet w II trymestrze prawidłowej ciąży. Stężenie estriolu mieściło się w zakresie normy wyznaczonej przez Frandsena (29), a niekiedy przewyższało ją. Stężenie pregnandiolu w moczu wykazywało wartości grupujące się nieco poniżej średniej wyznaczonej przez Kloppea i Billewicza (44) (ryc. 1).



Ryc. 1. Wydalanie estriolu i pregnandiolu w II trymestrze ciąży prawidłowej; 1 — estriol, 2 — pregnandiol, 3 — zakres normy estriolu wg Frandsena (29), 4 — średnia wartość pregnandiolu wg Kloppea i Billewicza (44)

Excretion of oestriol and pregnanediol during the second trimester of a normal pregnancy; 1 — oestriol, 2 — pregnanediol, 3 — the normal range of oestriol urinary excretion by Frandsen (29), 4 — average values of urinary pregnanediol excretion by Kloppe and Billewicz (44)

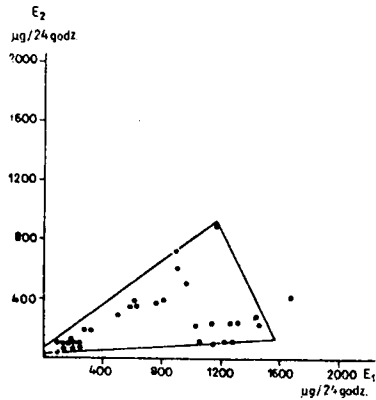


Ryc. 2. Wydalanie estronu (E<sub>1</sub>) i estradiolu-17β (E<sub>2</sub>) w II trymestrze ciąży prawidłowej

Urinary oestrone and oestradiol-17β excretion during the second trimester of a normal pregnancy

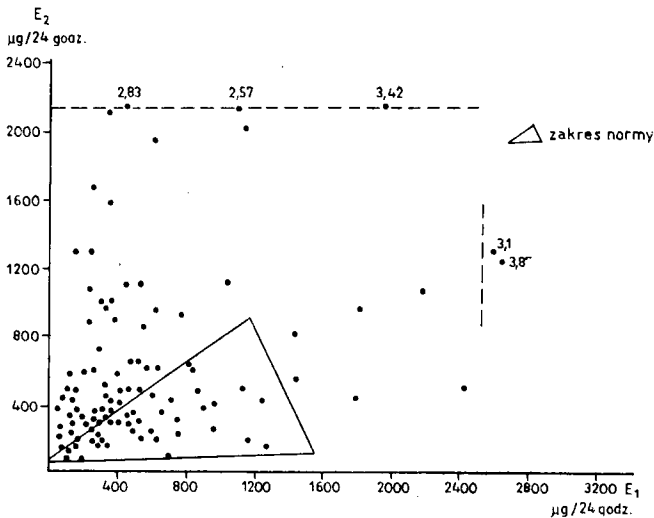
W zakresie estronu i estradiolu-17β wykreślono średnie wartości, a także stosunek estronu i estradiolu-17β (ryc. 2 i ryc. 3). Stosunek stężeń E<sub>1</sub> do E<sub>2</sub> w grupie pacjentek z ciążą powikłaną wykazywał w większości przypadków wzrost estradiolu przy wyraźnym obniżeniu estronu (ryc. 4). Wydalanie estrionu w II trymestrze ciąży powikłanej mieściło się przeważnie w zakresie normy wyznaczonej przez Frandsena (29). Poniżej normy obserwowano wydalanie u kilku ciężarnych z ciążą powikłaną skurczami mięśnia macicy lub łącznie skurczami mięśnia macicy i krwawieniem. Powyżej granicy normy zanotowano badania przeprowadzone u pacjentek z ciążą powikłaną skurczami macicy lub skurczami łącznie z krwawieniem i to głównie do 20 tygodnia ciąży. W drugiej połowie II trymestru stężenie estrionu powyżej normy występowało prawie wyłącznie u kobiet z ciążą powikłaną skurczami macicy (ryc. 5).

Wydalanie pregnandiolu w pierwszej połowie II trymestru było roz-



Ryc. 3. Stosunek estronu ( $E_1$ ) do estradiolu ( $E_2$ ) w moczu w II trymestrze ciąży prawidłowej

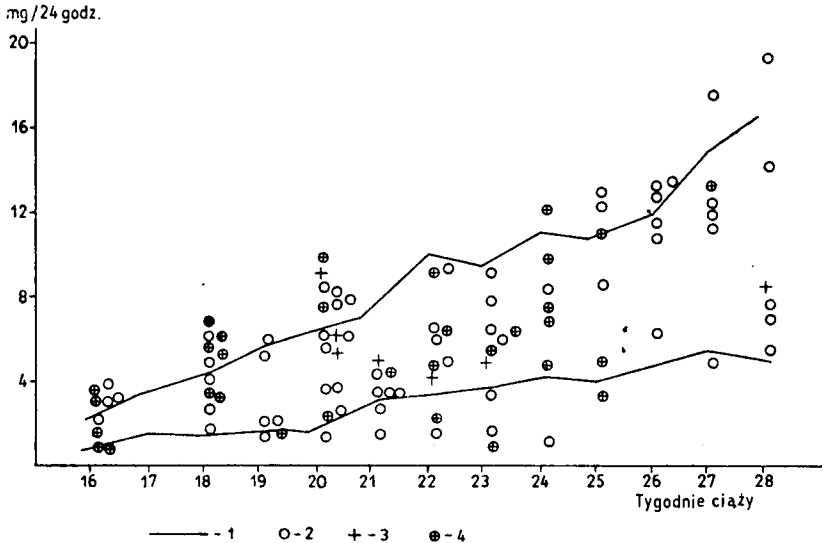
Relation between the urinary oestrone and oestradiol during second the trimester of a normal pregnancy



Ryc. 4. Stosunek estronu ( $E_1$ ) do estradiolu ( $E_2$ ) w moczu w II trymestrze ciąży powikłanej

Comparison between urinary oestrone and oestradiol in the second trimester of a complicated pregnancy

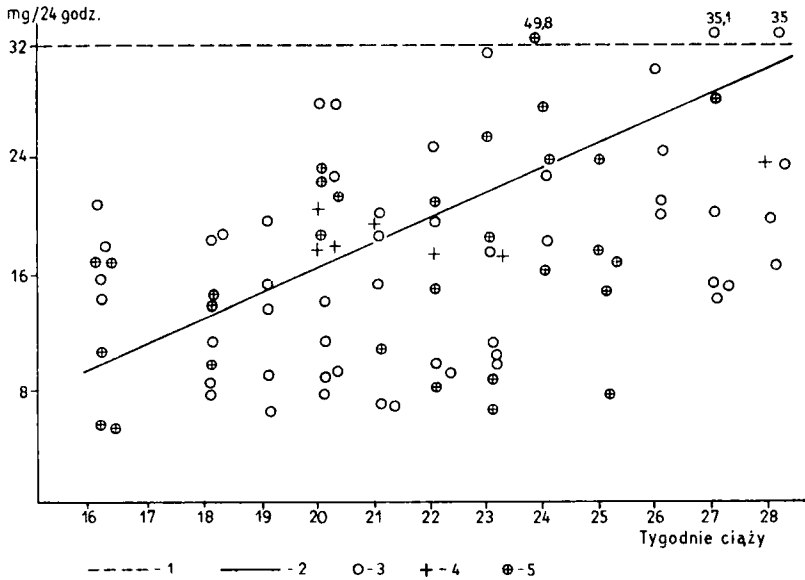
mieszczono mniej więcej równolegle po obu stronach średniej wyznaczonej badaniami Kloppeera i Billewicza (44). W późniejszym okresie większość oznaczeń wypadła poniżej średniej. Najbardziej zbliżone do wartości średnich było wydalanie w przypadkach powikłań ciąży jedynie krwawieniem (ryc. 6).



Ryc. 5. Wydalanie estriolu w II trymestrze ciąży powikłanej; 1 — zakres normy wg Frandsena (29), 2 — skurcze macicy, 3 — krwawienia, 4 — skurcze macicy i krwawienie

Urinary oestriol excretion in the second trimester of a complicated pregnancy; 1 — normal range of urinary oestriol excretion by Frandsen (29), 2 — cases with uterine contractions, 3 — cases with bleeding, 4 — cases with uterine contractions and bleeding

Wydalanie estronu w ciąży powikłanej niezależnie od rodzaju powikłania wykazywało w olbrzymiej większości wartości poniżej średniej wyznaczonej dla grupy kontrolnej (ryc. 7). Wartości estradiolu w moczu kobiet, niezależnie od objawów wikłających ciążę, mieściły się przeważnie powyżej średniej dla grupy kontrolnej, przy czym około 25% oznaczeń wybitnie przewyższało wartości średniej (ryc. 8). Porównanie pregnandioli i estriolu w ciąży powikłanej wykazywało, że większość wartości mieści się w obszarze wyznaczonym dla ciąży prawidłowej, pozostałe zaś wyniki wskazywały na zmniejszenie się stężenia estriolu przy na ogół prawidłowych wartościach pregnandioli (ryc. 9). Wartości wskaźnika estriolu do sumy estronu i estradiolu w około 2/3 przypadków układały się poniżej średniej wyznaczonej przez Jayle i wsp. (41), a zbliżonej do średniej obliczonej dla grupy kontrolnej. W kilku przypadkach stwierdzono bardzo wysokie wartości wskaźnika (od 14—27) — ryc. 10. Wydalanie estronu i estradiolu było skorelowane dodatnio w grupie kontrolnej, a także w przypadkach ciąży powikłanej wyłącznie krwawieniem. Nie stwierdzono takiej korelacji w grupie pacjentek ze skurczami macicy oraz z krwawieniem z towarzyszącymi skurczami. Wydalanie estriolu i pregnandioli wykazało korelację niewielkiego stopnia w grupie ciąż prawidłowych i znacznego stopnia —



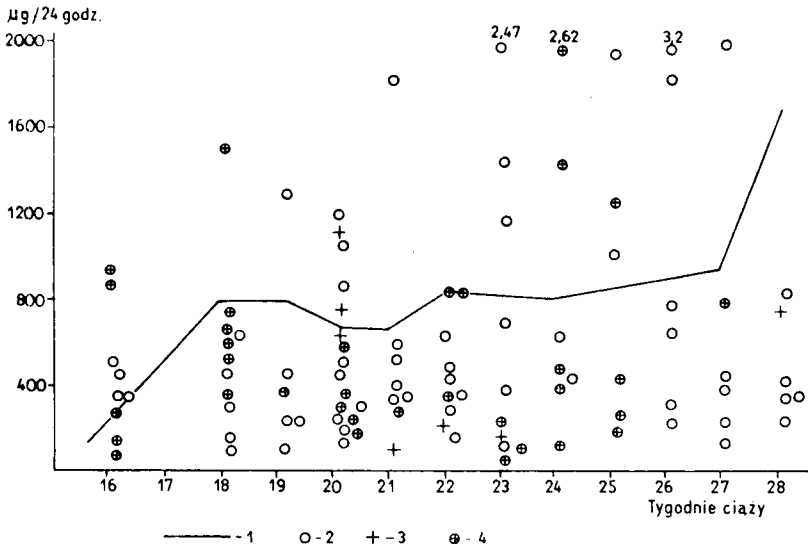
Ryc. 6. Wydalanie pregnandiolu w II trymestrze ciąży powikłanej; 1 — średnia wartość pregnandiolu wg Kloppeera i Billewicz (44), 2 — skurcze macicy; 3 — krwawienie, 4 — skurcze macicy i krwawienie

Excretion of pregnanediol in the second trimester of a complicated pregnancy; 1 — average value of pregnanediol by Kloppeera and Billewicz (44), 2 — cases with uterine contractions, 3 — cases with bleeding, 4 — cases with uterine contractions and bleeding

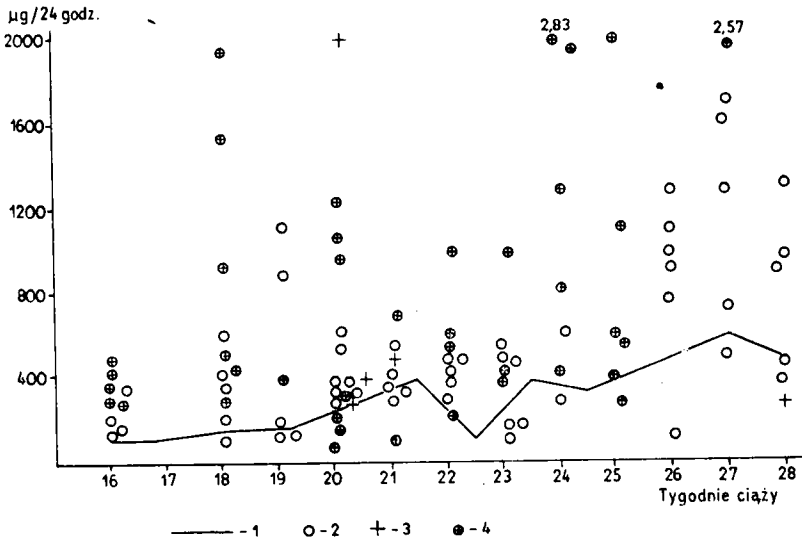
u pacjentek z ciążą powikłaną krwawieniem łącznie ze skurczami mięśnia macicy. W pozostałych grupach badanych nie stwierdzono korelacji estriolu i pregnandiolu.

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Narastanie wydalania sterydów w II trymestrze ciąży prawidłowej nie odbywa się jednakowo w zakresie wszystkich badanych substancji. W wydalaniu estronu, mimo dużego rozrzutu wyników, można wykazać wyraźny wzrost na początku II trymestru, następnie wartości układają się w plateau, znacznie wznosząc się w ostatnim tygodniu badanego okresu ciąży. Wyniki te potwierdzają dane, które uzyskał Bompiani (10). W wydalaniu estradiolu w II trymestrze ciąży prawidłowej można wykreślić dwie fazy: pierwsza sąsiadująca z okresem jajnikowym, a właściwie ciała żółtego, wykazuje wartości wyraźnie niskie i zbliżone u poszczególnych badanych. Po 23 tygodniu występuje znaczny wzrost wydalania estradiolu-17 $\beta$  przy większym rozrzucie wyników. Stężenie estriolu wzrasta na

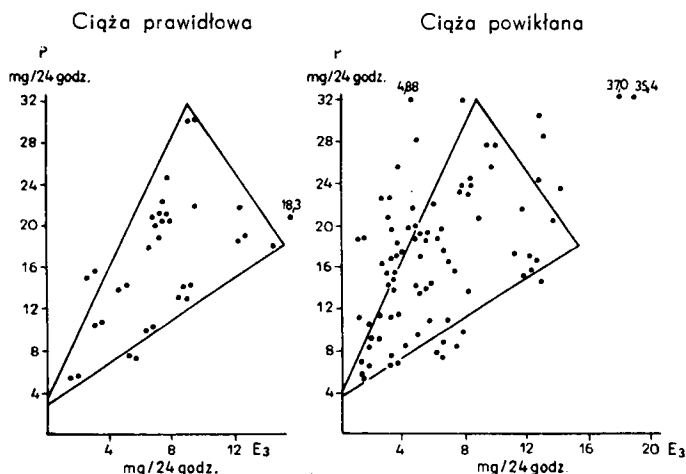


Ryc. 7. Wydalanie estronu w II trymestrze ciąży powikłanej; 1 — wartość średnia normy, 2 — skurcze macicy, 3 — krwawienie, 4 — skurcze macicy i krwawienie  
 Urinary oestrone excretion in the second trimester of a complicated pregnancy; 1 — average value of urinary oestrone excretion, 2 — cases with uterine contractions, 3 — cases with bleeding, 4 — cases with uterine contractions and bleeding



Ryc. 8. Wydalanie estradiolu-17β w II trymestrze ciąży powikłanej; objaśnienia jak w ryc. 7  
 Urinary oestradiol-17β excretion in the second trimester of a complicated pregnancy; explanations as in fig. 7



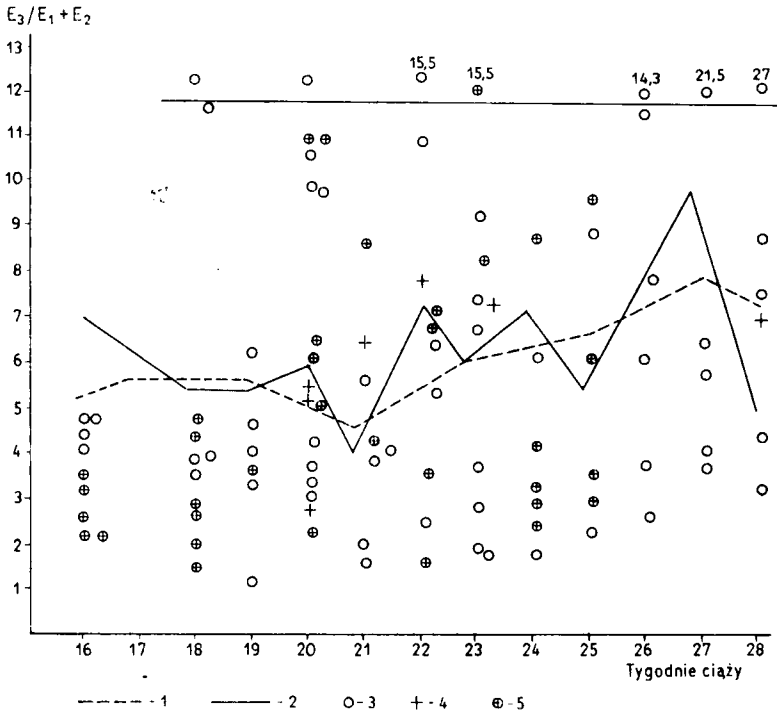


Ryc. 9. Stosunek estriolu ( $E_3$ ) i pregnandiolu (P) w ciąży prawidłowej i powikłanej w II trymestrze  
Relation between oestriol ( $E_3$ ) and pregnanediol (P) in the second trimester of a normal and complicated pregnancy

ogół równomiernie, wolniej jednak niż w III trymestrze, stąd wartości odnotowane na granicy tych dwóch okresów ciąży w ostatnich tygodniach ciąży byłyby wskaźnikami jej zagrożenia.

Zgodnie z panującym poglądem wydalanie pregnandiolu w II trymestrze ciąży narasta dość szybko, bowiem szczyt wartości spotykanych w ciąży notuje się już w początkach III trymestru, a mianowicie w 32 tygodniu ciąży. Wzrost taki został zanotowany w przedstawionym powyżej materiale, jakkolwiek wartości indywidualne układały się nieco poniżej średniej wyznaczonej przez Kloppea i Billewicz (44). Stosunek dwu rujo tworzących frakcji estrogenów estronu i estradiolu charakteryzował się przewagą wydalania z moczem estronu, co jest typowe również dla pozostałych faz ciąży. Wzajemna relacja wszystkich trzech frakcji, wyznaczona wartością tzw. wskaźnika estrogenowego w II trymestrze ciąży, jest względnie płaska.

W stosunku do omówionych relacji sterydów w ciąży prawidłowej przedstawione wyniki oznaczeń estrogenów i pregnandiolu w II trymestrze ciąży powikłanej krwawieniem lub przedwczesnymi skurczami mięśnia macicy zwracają uwagę na inny rozkład wydalania sterydów. Wyraźne jest narastanie ilości estradiolu w stosunku do estronu, dając niejednokrotnie znacznie wyższe wartości bardziej biologicznie czynnego estrogenu. I tak w grupie pacjentek ze skurczami macicy średnie wartości obu frakcji były podobne, zaś w przypadkach krwawień towarzyszących skurczom, a także w przypadkach samego krwawienia estradiol średnio przewyższał



Ryc. 10. Wartości współczynnika frakcji estrogenów w II trymestrze ciąży powikłanej; 1 — wartość średnia współczynnika wg Jayle (41), 2 — wartość średnia współczynnika w ciąży prawidłowej, 3 — skurcze macicy, 4 — krwawienie, 5 — skurcze macicy i krwawienie

Oestriol/oestrone+oestradiol ratio in the second trimester of complicated pregnancy; 1 — average value of the ratio — data by Jayle (41), 2 — average value of the ratio — own data, 3 — cases with uterine contractions, 4 — cases with bleeding, 5 — cases with uterine contractions and bleeding

stężenie estronu w moczu. Znając udział estradiolu w przygotowaniu mięśnia macicy do skurczu wydaje się, że wśród obserwowanych pacjentek szczególnie występowanie przedwczesnej czynności skurczowej mogło mieć związek z zaburzeniem interkonwersji  $E_1 \rightleftharpoons E_2$  lub też zwiększeniem ilości androgenów typu androster-3-on-17-olu podlegających aromatyzacji do estrogenów. Utrzymywanie się podobnie jak w grupie kontrolnej dodatniej korelacji wspomnianych powyżej frakcji estrogenów  $E_1$  i  $E_2$  u pacjentek, u których powikłaniem ciąży było krwawienie, może świadczyć o tym, że odnotowane niekiedy zbliżone wartości tych substancji mogły być wynikiem ogólnie zmniejszonych możliwości syntezy i metabolizmu w łożysku o zmniejszonej powierzchni łączności z matką.

W grupie pacjentek z powikłaniami ciąży zwraca uwagę fakt, że wydalanie estriolu pozostaje w zasadzie w granicach normy, jakkolwiek w poje-

dynczych przypadkach notowano skrajnie niskie lub wysokie wartości. W pierwszej części II trymestru wspomniane obniżone lub podwyższone wartości występowały głównie w ciąży powikłanej krwawieniem i skurczami mięśnia macicy, w drugiej fazie II trymestru, gdzie głównymi zaburzeniami ciąży były skurcze mięśnia macicy, obserwowano nieliczne przypadki z niskimi wartościami estriolu. Rozrzut wydalania pregnandiolu był wprawdzie znaczny, ale rozkładał się bardziej równomiernie do 20 tygodnia ciąży wokół średniej Kloppeera i Billewicza (44). Po przekroczeniu połowy czasu trwania ciąży wartości pregnandiolu układały się przeważnie poniżej tej średniej. Wykreślając arbitralnie średnią wydalania pregnandiolu w ciąży powikłanej uzyskałoby się bardziej płaską linię wzrastania stężenia metabolitu progesteronu w moczu w miarę rozwoju ciąży.

Porównując wydalanie pregnandiolu z ilością estriolu w moczu należy stwierdzić, że relacja ta w większości przypadków mieści się w granicach wyznaczonych dla grupy kontrolnej. W przypadku zaburzeń tej proporcji zależało to głównie od zmniejszonych wartości estriolu. Ocena wartości wskaźnika estriolu do sumy estronu i estradiolu w ciąży zaburzonej wykazała raczej zaskakujące rezultaty w perspektywie omawianych uprzednio zmian w wydalaniu hormonów sterydowych. Wartości wskaźnika układały się wprawdzie w dużej rozpiętości, ale od 20 tygodnia liczba wyników powyżej średniej dla własnej grupy kontrolnej w stosunku do wartości niższych była podobna. Wytłumaczeniem wspomnianego zjawiska jest fakt, że zasadnicze zachwianie relacji poszczególnych frakcji estrogenów w ciąży powikłanej dotyczyło wzajemnych proporcji estronu i estradiolu, a więc tych sterydów, które stanowią dzielnik wzoru wskaźnika. W pierwszym miesiącu II trymestru wartości wskaźnika były wyraźnie niższe, jednakże jest to okres względnie wolnego narastania estriolu w moczu. W świetle przedstawionych wyników nasuwają się również pewne uwagi nomenklaturalne. Wydaje się, że w przypadkach prezentowanych w grupie zasadniczej badanych można mówić raczej o ciąży powikłanej (biorąc pod uwagę objawy kliniczne) lub zaburzonej (na podstawie oceny oznaczania sterydów w moczu), nie angażując pojęcia ciąży patologicznej. Poparciem takiej propozycji byłby prawidłowy dalszy rozwój ciąży w olbrzymiej większości przypadków i urodzenia zdrowego noworodka, nawet jeżeli dochodzi do porodu przedwczesnego, a więc w III trymestrze ciąży.

Reasumując uzyskane wyniki można powiedzieć, że II trymestr stanowi okres ciąży najmniej wrażliwy na zmiany w zakresie hormonów sterydowych, mierzone wydalaniem w moczu samych hormonów lub ich metabolitów. Dotyczy to głównie stężenia pregnandiolu, a w mniejszym stopniu frakcji estriolu, która w III trymestrze wykazuje największą la-

bilność w stanach zagrożenia ciąży. Główne zatem zakłócenia w wydalanii sterydów dotyczą frakcji estronu i estradiolu, przeważnie w postaci obniżenia  $E_1$ , a wzrostu  $E_2$ . Na podstawie przeprowadzonych badań nie można jednak rozstrzygnąć pytania, zwłaszcza w odniesieniu do zakłócenia ciąży wystąpieniem skurczów mięśnia macicy, czy zaburzenie stosunku estronu i estradiolu jest przyczyną, czy też skutkiem położniczych powikłań ciąży.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Acavedo H. F., Vela B. A., Campbell E. A., Strickler H. S., Gilmore J., Moraca J. I., Arras B. J.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **104**, 964—972, 1969.
2. Adlercreutz H., Luukkainen T.: *Ann. Clin. Res.*, **2**, 365—380, 1970.
3. Allen W. M.: *J. Clin. Endocr.*, **10**, 71—76, 1950.
4. Bang H. O.: *J. Chromatogr.* **14**, 520—526, 1964.
5. Baulieu E., Dray F.: *Clin. Endocr.* **23**, 1298—1301, 1963.
6. Beischer N. A., Brown J. B., MacLeod S. C., Smith M. A.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwllth.* **74**, 51—59, 1967.
7. Beischer N. A., Brown J. B., Macafee C. A., Reid S.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwllth.* **78**, 322—329, 1971.
8. Berge B. S.: *Gynaecologia* **149**, 40—55, 1960.
9. Bolte E., Manusco S., Eriksson G., Wiquvist N., Diczfalusy E.: *Acta Endocr.* **45**, 576—599, 1964.
10. Bompiani A.: *Biol. Clin. Aspects Placent. Steroidogenesis*, 92—98 Karger, Basel—New York 1964.
11. Booth R. T., Stern M. J., Wood C., Sharples M. J. H., Pinkerton J. H. M.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwllth.* **72**, 229—235, 1965.
12. Breuer H.: *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.* **83**, 1106—1115, 1965.
13. Brown J. B.: *Bioch. J.*, **60**, 185—192, 1955.
14. Brown J. B.: *Modern Trends Hum. Reprod. Physiol.* **1**, 84—91, Butterworths London 1963.
15. Brown J. B., Evans J. H., Beischer N. A., Campbell D. G., Fortune D. W.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwllth.* **77**, 690—700, 1970.
16. Carey H. M.: *Modern Trends Hum. Reprod. Physiol.* **1**, 23—51, Butterworths London 1963.
17. Carey H. M.: *Modern Trends Hum. Reprod. Physiol.* **1**, 92—112, Butterworths London 1963.
18. Cooke I. D., Wiquvist N., Diczfalusy E.: *Acta Endocr.* **55**, 43—55, 1967.
19. Cretius K.: *Gynaecologia* **143**, 192—197, 1957.
20. Cretius K., Jaisle F.: *Arch. Gynak.* **194**, 266—276, 1960.
21. Csapo A., Pulkkinen M., Ruttner B., Sauvage J., Wiest W.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **112**, 1061—1066, 1972.
22. Davis M. E., Plotz E. J.: *Fertil. Steril.* **8**, 603—618, 1957.
23. Dickey R. P., Besch P. K., Vorys N., Ullery J. C.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **94**, 591—594, 1964.
24. Dickey R. P., Grannis G. F., Hanson F. W., Schumacher A., Ma S.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **113**, 880—886, 1972.
25. Diczfalusy E.: *Acta Obstetr. Gynaecol. Scandinav.* **41**, Suppl. 1, 1962.

26. Fairweather D. V. I., Billewicz W., Loraine J. A., Bell E. T.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.* **79**, 97—106, 1972.
27. Feher K. G., Csillag M.: *Clin. Chim. Acta* **15**, 343—346, 1967.
28. Frandsen V. A., Stakemann G.: *Acta Endocr.* **38**, 383—391, 1961.
29. Frandsen V. A.: *Munksgaarg Copenhagen*, 1963.
30. Frandsen V. A., Stakeman G.: *Acta Endocr.* **44**, 183—195, 1963.
31. Frandsen V. A., Stakemann G.: *Acta Endocr.* **47**, 265—276, 1964.
32. Furuhjelm M.: *Acta Obstet. Gynec. Scandinav.* **41**, 370—376, 1962.
33. Galbraith R. S., Low J. A., Boston R. W.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **106**, 352—358, 1970.
34. Greene J. W. Jr., Touchstone J. C., Fields H.: *Obstetr. Gynec.* **17**, 349—354, 1961.
35. Greene J. W. Jr., Smith K., Kyle G., Touchstone J. C., Duhring J. L.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **91**, 684—691, 1965.
36. Greene J., Duhring J., Smith K.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **92**, 1030—1058, 1965.
37. Hobkirk R., Anuman-Rajadhon Y., Nilsen M., Blahey P. R.: *Clin. Chem.* **16**, 235—239, 1970.
38. Holmdahl T. H., Johansson E. D. B., Wide L.: *Acta Endocr.* **67**, 353—361, 1971.
39. Jaffe R., Pion R., Eriksson G., Wiquist N., Diczfalusy E.: *Acta Endocr.* **48**, 413—422, 1965.
40. Jakowicki J.: *Roczniki Akad. Med. Białystok* **13**, 25—73, 1967.
41. Jayle M., Scholler R., Beque J.: *Biol. Chim. Aspects Placental Steroidogenesis*, 99—106, Karger, Basel—New York 1964.
42. Jung H.: *Arch. Gynäk.* **191**, 224—234, 1964.
43. Klopper A. I., Dennis K. J.: *Brit. Med. J.* **11**, 1157—1162, 1962.
44. Klopper A., Billewicz W.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.* **70**, 1024—1033, 1963.
45. Klopper A. I., Turnbull A. C., Anderson A. B. M.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.* **73**, 390—398, 1966.
46. Klopper A. I., Wilson G., Cooke J.: *J. Endocr.* **43**, 295—300, 1969.
47. Kushinsky S., Chi D.: *Obstet. Gynec.* **41**, 343—346, 1973.
48. Ledermaier O.: *Arch. Gynäk.* **192**, 109—128, 1959.
49. Lisboa B. P., Diczfalusy E.: *Acta Endocr.* **40**, 60—81, 1962.
50. MacDonald P. C., Siiteri P. K.: *J. Clin. Invest.* **44**, 465—474, 1965.
51. MacRae D. J., Mohamedally S. M.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.* **77**, 1088—1090, 1970.
52. Macnaughton M. C.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.* **72**, 249—252, 1965.
53. Macnaughton M. C., Greig M.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.* **72**, 1029—1030, 1965.
54. Pigeaud H., Burthiault R., Bethoux R.: *Karger, Basel—New York* 1964.
55. Pion R., Jaffe R., Eriksson G., Wiquist N.: *Acta Endocr.* **48**, 234—248, 1965.
56. Plotz E. J.: *Acta Cytol.* **6**, 213—215, 1962.
57. Rawlings W. J.: *Fertil. Steril.* **16**, 323—336, 1965.
58. Raz S., Zeigler M., Adoni A.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **111**, 345—351, 1971.
59. Ryan K. J.: *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.* **83**, 727—731, 1965.
60. Schwers I., Eriksson G., Diczfalusy E.: *Acta Endocr.* **49**, 65—82, 1965.
61. Shearman R. P.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Emp.* **66**, 1—11, 1959.

62. Siiteri P. K., MacDonald P. C.: *J. Clin. Endocr.* **26**, 751—761, 1966.
  63. Solomon S., Bird C. E., Wilson R., Wiquist N.: *Excerpta Med. Inv. Congr. Ser.* **83**, 721—726, 1965.
  64. Taylor E. S., Hagerman D. D., Betz G., Williams K. L., Grey P. H.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **108**, 868—887, 1970.
  65. Timonen S., Hirvonen E., Sokkanen R.: *Acta Endocr.* **49**, 393—402, 1965.
  66. Tulchinsky D., Hobel C., Yeager E., Marshall J.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **112**, 1095—1099, 1972.
  67. Tulchinsky D., Hobel C., Yeager E., Marshall J.: *Amer. J. Obst. Gynec.* **113**, 766—772, 1972.
  68. Varma T. R.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlt.* **80**, 311—315, 1973.
  69. Zander J.: *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.* **83**, 715—720, 1965.
- Otrzymano 4 VII 1975.

### РЕЗЮМЕ

Определялось суточное выделение фракции эстрогенов эстрона, эстрадиола и эстриола, а также метаболита прогестерона прегнандиола в процессе II триместра беременности 27 пациенток с правильно протекающей беременностью и 82 пациенток с беременностью, осложненной сократительной деятельностью матки, кровотечением или сокращениями и кровотечением одновременно.

Эстрогены (136 определений) определялись при помощи тонкослойной хроматографии по принципам Лисбоа и Дичфабуси, а также Фехера и Чиллага. Определение прегнандиола (121 определение) осуществлялось по методу Банга и с применением тонкослойной хроматографии. В отдельных группах исследованных пациентов с целью сопоставления эстрон-эстрадиол и эстриол-прегнандиол подсчитывался коэффициент корреляции. В результате исследований установлено, что выделение эстриола находится в границах нормы независимо от вида нарушения беременности. Не установлено также отчетливого уменьшения выделения прегнандиола с мочой. Наиболее существенные различия установлены в области выделения эстрона, снижающегося в случаях осложненных беременностей, а также одновременное увеличение концентрации эстрадиола в суточной моче. Эти изменения не влияли на величину эстрогенного коэффициента, так как сумма концентрации  $E_1$  и  $E_2$  оставалась более или менее такой самой.

Характерный высокий коэффициент корреляции между выделением эстрона и эстрадиола наблюдался в группе правильно протекающих беременностей и в группе беременностей, осложненных кровотечением. Существенная положительная величина коэффициента корреляции наблюдалась при сравнении выделения прегнандиола и эстриола в группе беременностей, осложненных одновременными сокращениями матки и кровотечением, менее отчетливая — в группе с правильно протекающей беременностью. Наиболее существенные изменения в выделении стероидов во II триместре беременности, протекающей неправильно, касающиеся фракции эстрона и эстрадиола, происходили в случаях хорошего клинического состояния плода, что подтверждалось относительно правильным выделением эстриола и правильной деятельностью плаценты, измеряемой выделением прегнандиола. На основе проведенных исследований нельзя, однако, решить вопроса — является ли изменение отношения эстрона и эстрадиола в осложненной беременности следствием или причиной акушерских осложнений беременности.

## SUMMARY

During the second trimester of pregnancy 27 women with a normally developing pregnancy and 82 patients with a pregnancy complicated by the occurrence of contraction activity of the uterus, bleeding or contractions and bleeding together, have been examined. The twenty-four hours urinary excretion of the oestrone, oestradiol-17 $\beta$  and oestriol fractions as well as pregnanediol and metabolite of progesterone was determined.

The oestrogens (136 in number) were evaluated by thin-layer chromatography in accordance with the principles given by Lisboa and Diczfalusy as well as Feher and Csillag. The determinations of pregnanediol (121 in number) were performed by Bang's method; TLC was also used. The correlation coefficient in particular groups has been examined for the comparison of: oestrone — oestradiol-17 $\beta$  and oestriol — pregnanediol.

In result of the carried out investigations it was ascertained that the excretion of oestriol is usually kept within the norms, irrespective of the nature of disturbances in pregnancy. No distinct lowering of the excretion of pregnanediol in urine have been ascertained. The most essential differences have been ascertained in the excretion of oestrone, which was lowered in cases of a complicated pregnancy. A simultaneous rise in the oestradiol-17 $\beta$  concentration in twenty-four hours urine has also been observed.

The above changes did not effect the value of the oestrogens coefficient since the sum of  $E_1$  and  $E_2$  concentrations remained almost identical. A significantly high correlation coefficient between the excretion of oestrone and oestradiol-17 $\beta$  occurred both in the group of normal pregnancies and pregnancies complicated by bleeding. A substantial positive value of the correlation coefficient has been observed by comparing the excretions of pregnanediol and oestriol in the group of pregnancies complicated by contractions of the uterus together with bleeding and a less emphasized one in a normal pregnancy.

The most important changes in the steroid excretion in the second trimester of a complicated pregnancy relating to the oestrone and oestradiol-17 $\beta$  fractions occurred in the presence of a good clinical condition of the foetus, which has been confirmed by a relatively normal excretion of oestriol and normal placenta activity measured by the excretion of pregnanediol.

However, on the basis of the carried out investigations one cannot decide whether the change of ratio: oestrone — oestradiol in a complicated pregnancy was the result or cause of the obstetric complications in pregnancy.

