

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

Tomasz RECHBERGER

**Badania hormonalne w niewydolności cieśniowo-szyjkowej  
u ciężarnych kobiet**

**Гормональные исследования при истмической недостаточности матки  
у беременных женщин**

The Hormonal Investigation in Pregnant Women with Cervical Insufficiency

Pierwszy wyczerpujący opis niewydolności cieśniowo-szyjkowej (ncs), dotyczącej według różnych autorów od 0,68 do 7% ogółu ciężarnych (2, 4, 18), podali w r. 1948 Palmer i LaComme (12), a nieco później Lash i Lash (10). Shirotkar (15) jako pierwszy wykonał drogą brzuszną zabieg korygujący ncs, zaś 2 lata później McDonald (11) założył niewchłaniaalny czasowy szew szyjki. Etiopatogeneza schorzenia nie jest jednoznaczna i wiąże się z czynnikami czysto mechanicznymi (1, 6), zmianą struktury biochemicznej szyjki, głównie kolagenu szyjkowego (16, 17) czy jatrogennego wpływu leków na płód żeński przed urodzeniem (8, 9).

Brakuje danych o udziale hormonów białkowych i sterydowych w powstawaniu lub zapobieganiu ncs, chociaż znany jest ich wpływ na zjawiska kurczliwości macicy oraz rozpad i syntezę kolagenu szyjkowego (17).

Celem pracy była ocena u pacjentek z ncs wyjściowych stężeń hormonów białkowych i sterydowych dominujących w ciąży ( $\alpha$  i  $\beta$  podjednostek HCG, laktogenu łożyskowego, prolaktyny, progesteronu i estradiolu-17 $\beta$ ) dla poszukiwania relacji pomiędzy występowaniem tego powikłania a syntezą hormonów. Istotne staje się też wyjaśnienie, czy zakłócenie czynności hormonalnej w ciąży nie stanowi przeciwwskazania do leczenia operacyjnego ncs.

## MATERIAŁ I METODYKA

Badaniami objęto 94 kobiety ciężarne w wieku 19—35 lat, w większości będące ponownie w ciąży, hospitalizowane i leczone z powodu ncs. Grupę kontrolną stanowiło 46 kobiet z ciążą prawidłową, nie hospitalizowanych. Wiek ciąży oraz kwalifikację do zabiegu określano na podstawie danych z wywiadu, badania klinicznego oraz weryfikowano badaniem ultrasonograficznym. Stopień zaawansowania ncs według 4-stopniowej skali Uszyńskiego i wsp. (19) obejmował głównie I°, zaś jedynie w 9% stopień 0 i 13% stopień II. Grupę badaną analizowano również pod kątem sposobu zakończenia ciąży i uzyskania potomstwa.

U wszystkich pacjentek przeprowadzono ocenę we krwi wolnych podjednostek gonadotropiny kosmówkowej ( $\alpha$  i  $\beta$  HCG), laktogenu łożyskowego (HPL), prolaktyny (PRL), progesteronu (P) i estradiolu-17 $\beta$  (E<sub>2</sub>), wyrażoną stężeniem w surowicy krwi. Krew pobierano z żyły łokciowej pomiędzy godz. 6 a 7 rano w grupie następowo leczonych z reguły na 2 dni przed planowanym zabiegiem założenia szwu okrężnego na szyjkę macicy. W grupie kontrolnej krew pobierano w godz. 7.30—8.30.

Badania RIA przeprowadzono za pomocą zestawów z użyciem J<sup>125</sup>: RIA  $\alpha$ -HCG-ORIPi Swierk (Kod nr MJ-78); RIA  $\beta$ -HCG-ORIPi Swierk (Kod nr MJ-78), HPL RIA KIT Fr. J. Curie, National Research Institute for Radiology and Radiohygiene Budapest — Hungary (Kod nr RK-JC-30), IRE PROL-RIA 100/0/481/2, RIA Progesteron KIT (Kod nr RK-20).

Ponadto oceniono rozmary cytohormonalne oraz u części badanych wydalanie estriolu (E<sub>3</sub>) w moczu zbieranym w ciągu doby metodą Frandsena (7).

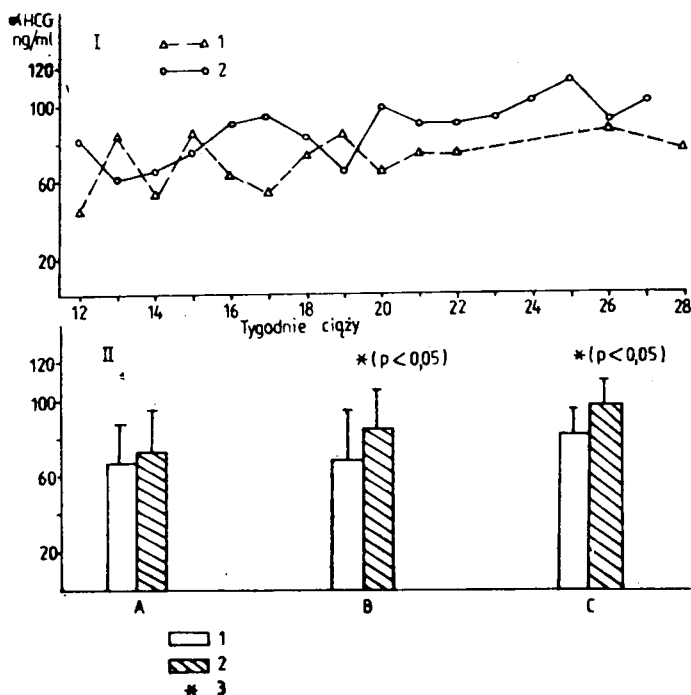
Ciężarne miały zakładany szew okrężny czasowy szyjki według McDonald'a (11) w znieczuleniu ogólnym, a następnie były hospitalizowane średnio 5 dni. Informacje o dalszym przebiegu ciąży i sposobie jej zakończenia analizowano również retrospektywnie na podstawie dokumentacji klinicznej oraz ankietowania pacjentek. Uzyskane dane liczbowe poddano analizie statystycznej przy pomocy testu t Studenta.

## WYNIKI

Uzyskane dane liczbowe zestawiono w tab. 1. Średnie stężenie podjednostki  $\alpha$ -HCG było statystycznie wyższe w grupie ciężarnych z ncs, zarówno pomiędzy 17 a 22 tyg. ciąży ( $t=2,43$ ,  $p<0,02$ ), jak i w przedziale pomiędzy 23 a 28 tyg. ( $t=2,33$ ,  $p<0,05$ ) — ryc. 1.

Tab. 1. Średnie stężenia badanych substancji hormonalnych w poszczególnych  
Mean values of hormonal substances in pregnancy

Badane grupy	Liczba pacjentek	Badane parametry —	
		HCG ng/ml	HCG ng/ml
Grupa I (12—16 hbd)	49	73,1 $\pm$ 22	34,8 $\pm$ 8,9
Kontrola (12—16 hbd)	20	67,4 $\pm$ 20,7	36,5 $\pm$ 23,7
Grupa II (17—22 hbd)	29	86,4 $\pm$ 20,6	19,3 $\pm$ 13,7
Kontrola (17—22 hbd)	19	69,4 $\pm$ 26,7	19,0 $\pm$ 22,0
Grupa III (23—28 hbd)	16	99,4 $\pm$ 13,7	21,1 $\pm$ 14,0
Kontrola (23—28 hbd)	7	83,9 $\pm$ 14,7	9,9 $\pm$ 3,7



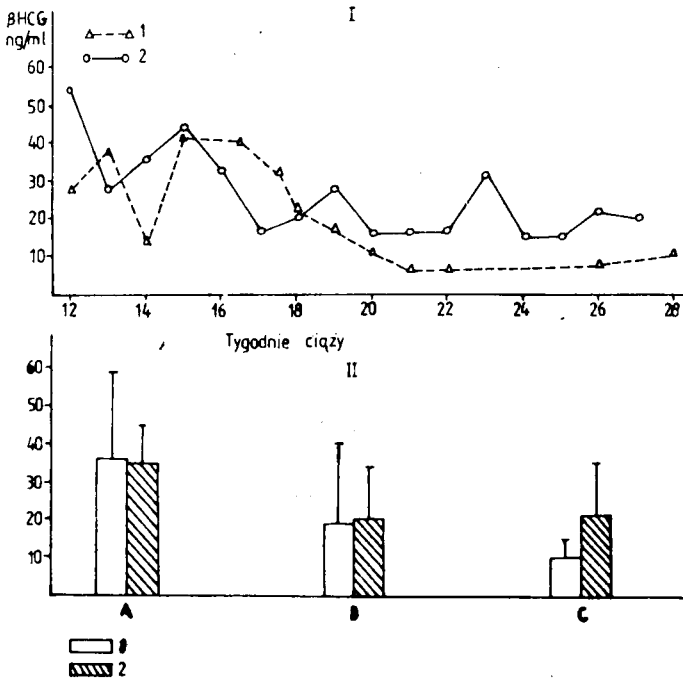
Ryc. 1. Stężenie  $\alpha$  podjednostki HCG (w ng/ml surowicy krwi) w poszczególnych tygodniach ciąży (I) i grupach wiekowych ciąży (II) u kobiet z niewydolnością ciążniowo-szyjkową; 1 — grupa kontrolna, 2 — grupa badana, 3 — różnice istotne statystycznie, A — 12—16 tydzień ciąży, B — 17—22 tydzień ciąży, C — 23—28 tydzień ciąży

Serum concentration of  $\alpha$  subunit HCG (ng/ml) in the following weeks of pregnancy (I) and in pregnancy age groups (II) in women with cervical insufficiency; 1 — control group, 2 — examined group, 3 — statistically significant differences, A — 12th—16th week of pregnancy, B — 17th—22nd week of pregnancy, C — 23rd—28th week of pregnancy

przedziałach czasowych ciąży z niewydolnością ciążniowo-szyjkową complicated by cervical insufficiency

— wartości średnie

HPL $\mu\text{g/ml}$	P ng/ml	PRL ng/ml	$E_2$ ng/ml
0,48 $\pm$ 0,77	35,1 $\pm$ 11,3	47,2 $\pm$ 41,6	6,1 $\pm$ 1,3
1,16 $\pm$ 0,34	43,1 $\pm$ 14,5	32,8 $\pm$ 30,5	7,3 $\pm$ 2,9
1,5 $\pm$ 1,05	46,9 $\pm$ 21,9	70,7 $\pm$ 60,2	7,7 $\pm$ 2,2
2,9 $\pm$ 0,92	55,1 $\pm$ 23,1	40,0 $\pm$ 46,9	7,7 $\pm$ 2,7
5,14 $\pm$ 2,8	51,1 $\pm$ 11,9	101,3 $\pm$ 67,4	8,2 $\pm$ 0,5
6,04 $\pm$ 0,95	78,2 $\pm$ 15,2	75,5 $\pm$ 47,1	7,6 $\pm$ 2,9



Ryc. 2. Stężenie  $\beta$  podjednostki HCG (w ng/ml surowicy krwi) w poszczególnych tygodniach ciąży (I) i grupach wiekowych ciąży (II) u kobiet z niewydolnością cięśniowo-szyjkową; oznaczenia patrz ryc. 1

Serum concentration of  $\beta$  subunit HCG (ng/ml) in the following weeks of pregnancy (I) and in pregnancy age groups (II) in women with cervical insufficiency; for explanation see Fig. 1

Średnie wartości stężeń podjednostki  $\beta$ -HCG w żadnym z badanych przedziałów czasowych ciąży nie wykazywały istotnych różnic — ryc. 2.

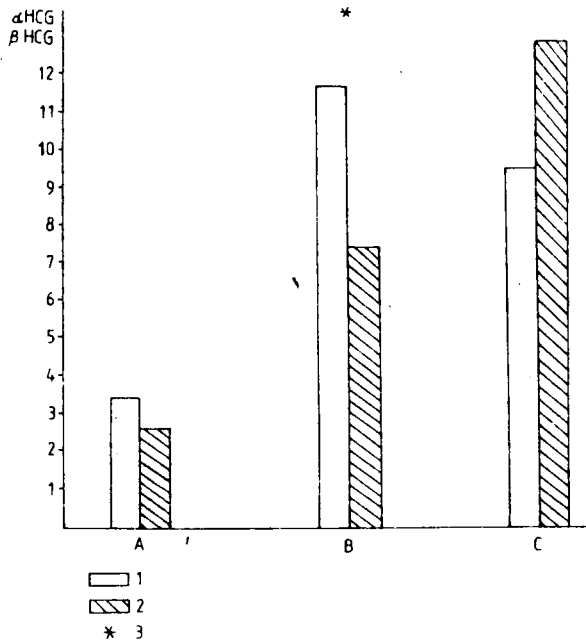
Porównanie stężenia podjednostki  $\alpha$ -HCG do  $\beta$ -HCG, wyrażone wskaźnikiem liczbowym, wykazywało w ncs istotnie niższe średnie wartości jedynie w przedziale czasowym ciąży między 17 a 22 tyg. ( $t=2,36$ ,  $p<0,05$ ) — ryc. 3.

Średnie stężenie HPL było statystycznie niższe w grupie ciężarnych z ncs, zarówno w przedziale pomiędzy 12 a 16 tyg. ciąży ( $t=3,74$ ,  $p<0,001$ ), jak i pomiędzy 17 a 22 tyg. ( $t=4,6$ ,  $p<0,001$ ) — ryc. 4.

Średnie stężenie prolaktyny w żadnym z badanych przedziałów wiekowych ciąży nie było statystycznie istotne — ryc. 5.

Odnotowano statystycznie niższe średnie stężenia progesteronu u pacjentek z ncs w grupie badanych z ncs pomiędzy 12 a 16 tyg. ( $t=2,4$ ,  $p<0,02$ ) oraz pomiędzy 23 a 28 tyg. ( $t=4,39$ ,  $p<0,001$ ) — ryc. 6.

W przypadku estradiolu-17 $\beta$  jedynie w przedziale pomiędzy 12



Ryc. 3. Stosunek stężeń podjednostek HCG ( $\alpha$  :  $\beta$ ) w surowicy krwi u ciężarnych z niewydolnością cieśniowo-szyjkową; oznaczenia patrz ryc. 1  
 Serum  $\alpha$ -HCG to  $\beta$ -HCG ration in pregnant women with cervical insufficiency; for explanation see Fig. 1

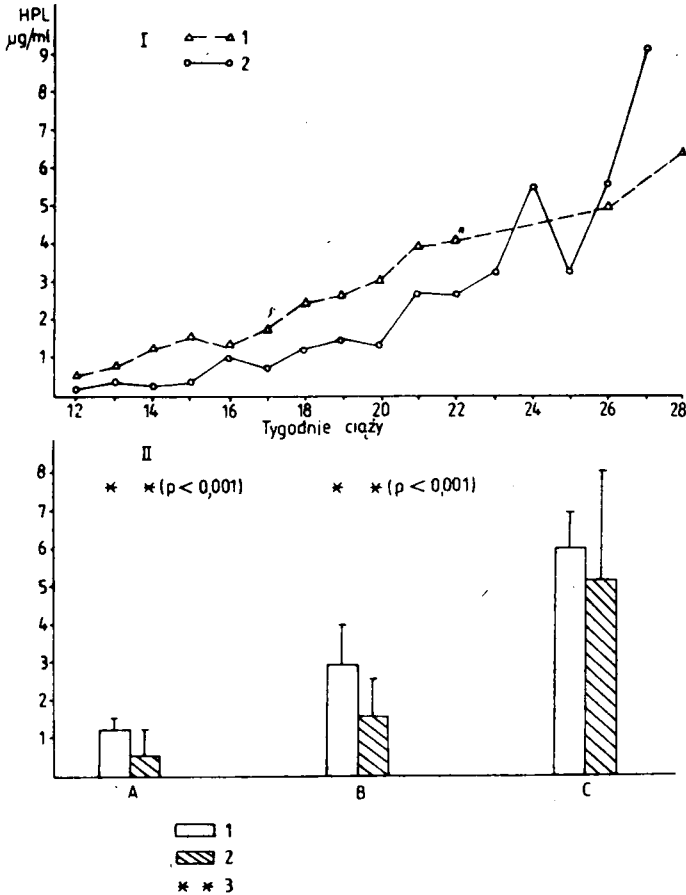
a 16 tyg. ciąży odnotowano statystycznie niższe wartości stężeń hormonu u pacjentek z ncs ( $t=2,28$ ,  $p<0,05$ ) — ryc. 7.

W żadnym z przebadanych przypadków nie stwierdzono obniżonego wydalania estriolu z dobowym moczem — ryc. 8.

Retrospektywną ocenę leczenia niewydolności cieśniowo-szyjkowej i odsetek ciąż straconych zestawiono w tab. 2.

Tab. 2. Wyniki leczenia niewydolności cieśniowo-szyjkowej w zależności od przedziału czasowego ciąży, w którym zastosowano leczenie operacyjne  
 Results of cervical cerclage depending on the time of operation

Przedział czasowy ciąży w tyg.	Liczba pacjentek	Noworodki zdolne do życia		Liczba ciąż utraconych (poronienia i martwo urodzone)	Odsetek utraty ciąż
		♂	♀		
12—16	49	29	14	6	12,2
17—22	29	15	13	1	3,4
23—28	16	7	8	1	6,3
28	4	2	2	—	0

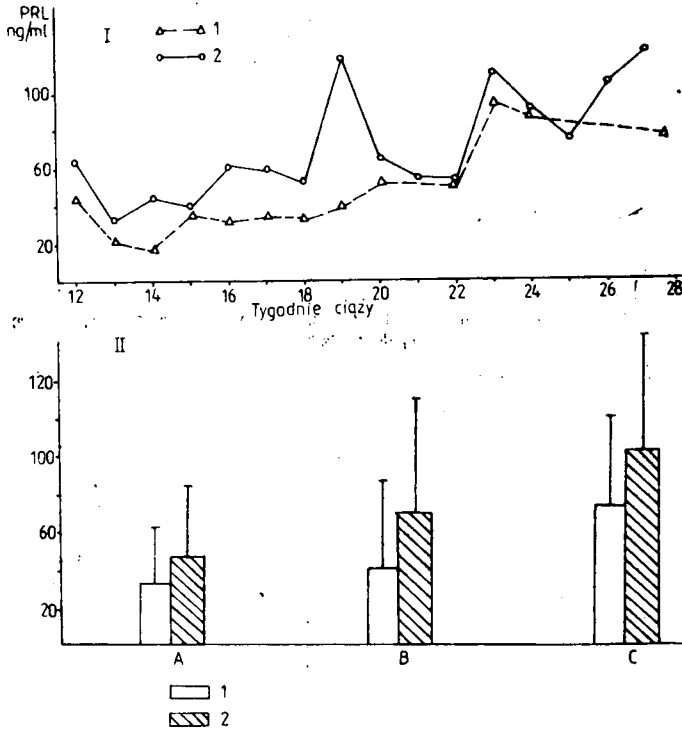


Ryc. 4. Stężenie HPL (w  $\mu\text{g/ml}$  w surowicy krwi) w poszczególnych tygodniach ciąży (I) i grupach wiekowych ciąży (II) u kobiet z niewydolnością cieśniowo-szyjkową; oznaczenia patrz ryc. 1

Serum concentration of HPL ( $\mu\text{g/ml}$ ) in the following weeks of pregnancy (I) and in pregnancy age groups (II) in women with cervical insufficiency; for explanation see Fig. 1

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

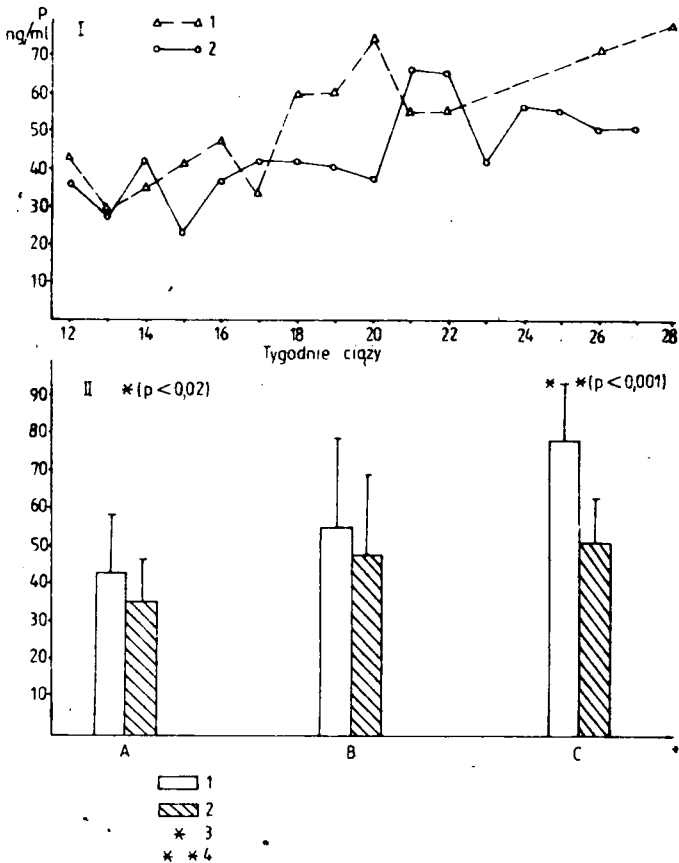
Zaskakująco mała liczba publikacji dotyczy udziału komponentów endokrynnych w etiologii ncs. W przeprowadzonych badaniach stężenia podjednostki  $\beta$ -HCG, jednego z wykładników rozwoju jaja płodowego w I trymestrze ciąży (3, 5, 21), były zbliżone w obu grupach, zaś pojawiające się po 20 tyg. ciąży wyższe wartości u pacjentek z ncs nie miały większego znaczenia w prognozowaniu II i III trymestru ciąży. Podjednostka



Ryc. 5. Stężenie prolaktyny (w ng/ml surowicy krwi) w poszczególnych tygodniach ciąży (I) i grupach wiekowych ciąży (II) u kobiet z niewydolnością cieśniowo-szyjkową; oznaczenia patrz ryc. 1

Serum concentration of prolactin (ng/ml) in the following weeks of pregnancy (I) and in pregnancy age groups (II) in women with cervical insufficiency; for explanation see Fig. 1

$\alpha$ -HCG, o bliżej nie sprecyzowanym znaczeniu w przebiegu ciąży (13, 22), wykazywała w przeprowadzonych badaniach powolny wzrost w I trymestrze oraz statystycznie wyższe stężenia u ciężarnych z ncs w II trymestrze ciąży. Znajduje to swoje odbicie również w wyższym współczynniku  $\alpha$ -HCG/ $\beta$ -HCG pomiędzy 23 a 28 tyg. ciąży. Rzeczywistym wykładnikiem rozwoju somatycznego płodu w II i III trymestrze ciąży jest stężenie HPL we krwi oraz wydalanie  $E_3$  z moczem. W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano wyraźnie niższe stężenia HPL u pacjentek z ncs, co potwierdza spostrzeżenia Scholza i wsp. (14). Od 16 tyg. ciąży niższe stężenie HPL może mieć związek z gorszymi warunkami rozwoju ciąży z powodu obniżenia dolnego bieguna jaja płodowego i pozbawienia go ochronnego działania śluzu szyjkowego. Stężenie prolaktyny w obu grupach nie różniło się, co wskazuje na brak związku pomiędzy stężeniem PRL a ncs. Stężenie  $E_2$  we krwi nie miało również

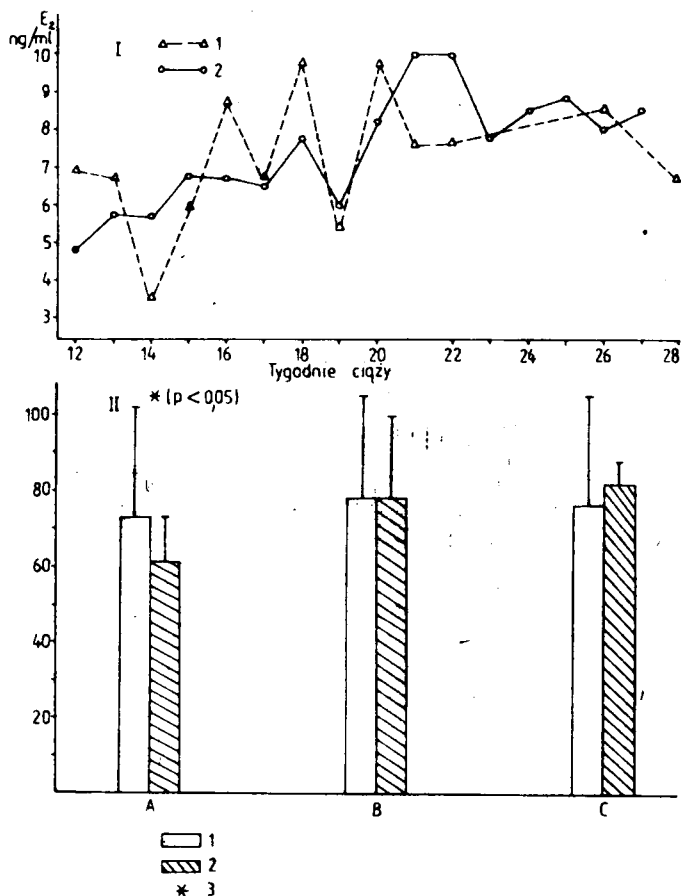


Ryc. 6. Stężenie progesteronu (w ng/ml surowicy krwi) w poszczególnych tygodniach ciąży (I) i grupach wiekowych ciąży (II) u kobiet z niewydolnością cieżniowo-szyjową; oznaczenia patrz ryc. 1

Serum concentration of progesteron (ng/ml) in the following weeks of pregnancy (I) and in pregnancy age groups (II) in women with cervical insufficiency; for explanation see Fig. 1

istotnego wpływu na występowanie ncs w końcu I trymestru ciąży, gdzie występowały dość znaczne wahania w obu grupach: kontrolnej i badanej, przy wyraźnej stabilizacji stężenia sterydu w obu grupach po 23 tyg. ciąży. Natomiast w zakresie progesteronu zaobserwowano wyraźnie niższe stężenia w grupie z ncs, począwszy od fazy łożyskowej ciąży, szczególnie różnice te stały się znamienne po 23 tyg. ciąży. Wydaje się, że na podstawie oceny stężenia  $E_2$  i progesteronu można mówić o prawidłowym przebiegu czynności hormonalnej ciała żółtego w I trymestrze ciąży, natomiast wyraźne różnice w zakresie progesteronu wystąpiły po przejęciu jego funkcji przez łożysko. Jeżeli stężenie progesteronu miałyby mieć znaczenie w mechanizmie powstawania ncs, to nie znajdują to



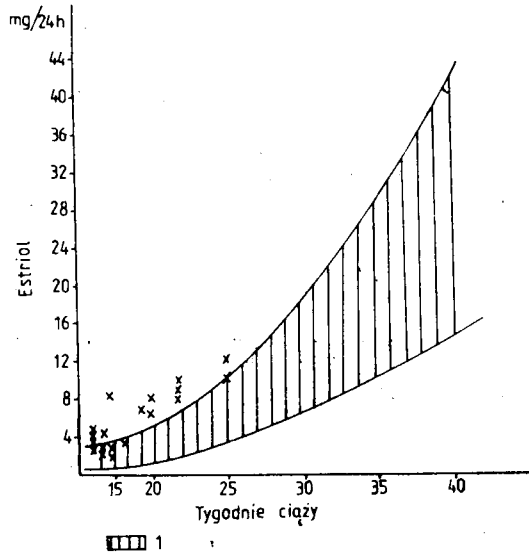


Ryc. 7. Stężenie estradiolu-17 $\beta$  (w ng/ml surowicy krwi) w poszczególnych tygodniach ciąży (I) i grupach wiekowych ciąży (II) u kobiet z niewydolnością cieśniowo-szyjkową; oznaczenia patrz ryc. 1

Serum concentration of estradiol-17 $\beta$  (ng/ml) in the following weeks of pregnancy (I) and in pregnancy age groups (II) in women with cervical insufficiency; for explanation see Fig. 1

odzwierciedlenia w bilansie estrogenno-gestagenowym obserwowanych pacjentek, mierzonym odpowiedzią cytologiczną nabłonka paraepidermoidalnego, gdzie podwyższone wartości wskaźników odnotowano w odsetku zbliżonym do 10 dla indeksu kariopiknozy i 5 dla indeksu eożywności u mniej niż 10% pacjentek, w większości w I trymestrze ciąży.

Przedstawione badania endokrynologiczne skupiały się głównie na wyjściowych oznaczeniach stężeń hormonów przed podjęciem leczenia zabiegowego i nie miały na celu ustalenia wpływu leczenia operacyjne-



Ryc. 8. Wydalanie estriolu z moczem u kobiet z niewydolnością cieśniowo-szyjkową, namieszczone na diagram prawidłowej ciąży według Frandsena (7)  
 Urinary estriol excretion in women with cervical insufficiency shown on the diagram of normal pregnancy according to Frandsen (7)

go na profil hormonalny ciężarnej. Również retrospektywna ocena efektów leczenia miała charakter ilustracji, a wyniki były zbliżone do danych prezentowanych w piśmiennictwie światowym (2, 4, 18).

### Wnioski

1. Niewydolności cieśniowo-szyjkowej u ciężarnych w I trymestrze ciąży towarzyszyło istotne obniżenie stężenia we krwi laktogenu łożyskowego progesteronu i estradiolu- $17\beta$ .
2. W II trymestrze ciąży u pacjentek z niewydolnością cieśniowo-szyjkową obserwowano istotny wzrost stężenia podjednostki  $\alpha$ -HCG oraz utrzymujące się obniżenie stężenia HPL i progesteronu.
3. Pomimo obniżonych stężeń HPL i progesteronu we krwi nie stwierdzono jednoznacznej zależności występowania ncs od wartości badanych hormonów białkowych i sterydowych.
4. Obniżone stężenie we krwi ciężarnych z niewydolnością cieśniowo-szyjkową hormonów białkowych i sterydowych nie stanowi przeciwwskazania do leczenia operacyjnego.

## PIŚMIENICTWO

1. Antoine T.: Die Operation nach Shirodkar bei *Abortus habitualis*. Wien. Klin. Wissenschaft. **71**, 122, 1959.
2. Avar Z. i wsp.: Einfluss von Indikationen und Vorbedingungen auf die Resultatgestaltung der Zervixerschliessoperation nach McDonald. Zentralbl. Gynäkol. **101**, 158, 1979.
3. Braunstein G. D. i wsp.: Serum Human Chorionic Gonadotropin Levels Throughout Normal Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. **126**, 678, 1976.
4. Cousins L.: Cervical Incompetence 1980: A Time for Reappraisal. Clin. Obstet. Gynecol. **23**, 467, 1980.
5. Dreskin R. B. i wsp.: Ultrastructural Localisation of Chronic Gonadotropin in Human Term Placenta. J. Histochem. Cytochem. **18**, 862, 1970.
6. Forster F. M.: Abortion and the Incompetent Cervix. Med. J. Aust. **54**, 807, 1967.
7. Frandsen V. A., Stakeman G.: Urinary Excretion of Estriol During Normal Pregnancy. Dan. Med. Bull. **7**, 95, 1960.
8. Goldstein D. P.: Incompetent Cervix in Offspring Exposed to Diethylstilbestrol in Utero. Obstet. Gynecol. **52**, 735, 1978.
9. Kaufman R. i wsp.: Upper Genital Tract Abnormalities and Pregnancy Outcome in Diethylstilbestrol Exposed Progeny. Am. J. Obstet. Gynecol. **148**, 973, 1984.
10. Lash A. F., Lash S. R.: Habitual Abortion: The Incompetent Internal Os of the Cervix. Am. J. Obstet. Gynecol. **59**, 68, 1950.
11. McDonald I. A.: Suture of the Cervix for Inevitable Abortion. J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp. **64**, 346, 1957.
12. Palmer R., LaComme M.: La béance de l'orifice interne, cause d'avortement à répétition? Une observation de déchirure cervicoconstrictive réparée chirurgicalement, avec gestation à terme consecutive. Obstet. Gynéc. **47**, 905, 1948.
13. Rutanen E. M., Seppala M.: Free  $\alpha$  Subunit Secretion by Normal and Abnormal Trophoblast. [w:] Carcino-embryonic Proteins. T. II. Red. F. G. Lehman. Elsevier North-Holland Biomedical Press 1979.
14. Scholz K. i wsp.: Die Bedeutung der RIA HPL Bestimmung in der Geburtmedizin. Wien. Klin. Wschr. **87**, 515, 1975.
15. Shirodkar V. N.: A New Method for Operative Treatment for Habitual Abortions in the Second Trimester of Pregnancy. Antiseptic **52**, 299, 1955.
16. Ulbjerg N. i wsp.: Ripening of the Human Uterine Cervix Related to Changes in Collagen, Glycosaminoglycans and Collagenolytic Activity. Am. J. Obstet. Gynecol. **147**, 662, 1983.
17. Ulbjerg N. i wsp.: The Ripening of the Human Uterine Cervix in Terms of Connective Tissue Biochemistry. Clin. Obstetr. Gynecol. **14**, 26, 1983.
18. Uszyński M. i wsp.: Czy celowe jest leczenie operacyjne (szew okrężny wg McDonalda) lżejszych postaci niewydolności cieśniowo-szyjkowej u kobiet ciężarnych? Gyn. Pol. **7**, 465, 1983.
19. Uszyński M. i wsp.: Niewydolność szyjkowo-cieśniowa w materiale jednej poradni K. Propozycja klasyfikacji. Gyn. Pol. **47**, 1257, 1976.
20. Vaitukaitis J. L.: Changing Placental Concentration of Human Chorionic Gonadotropin and Its Subunits During Gestation. J. Clin. Endocrin. Metab. **38**, 755, 1974.

21. Vaitukaitis J. L. i wsp.: A Radioimmunoassay which Specifically Measures Human Chorionic Gonadotropin in the Presence of Human Luteinizing Hormone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113, 751, 1972.

Otrzymano 1985.08.12.

#### РЕЗЮМЕ

Была произведена оценка концентрации свободных подединиц  $\alpha$  и  $\beta$  ХЦГ, лактогена плаценты, пролактина, прогестерона и эстрадиола-17  $\beta$  в крови 98 беременных женщин от 12 до 28 недели беременности операционно леченых способом МакДональда по поводу истмической недостаточности матки. Контрольную группу составляли 46 беременных женщин. Обозначения гормонов были проведены радиоиммунологическим методом. Установлено статистически существенное понижение концентрации НРЛ и прогестерона в первом и втором триместре беременности, а также повышение концентрации  $\alpha$ -ХЦГ от 17 до 28 недели беременности у больных истмической недостаточностью матки.

Полученные результаты не позволяют убедительно определить зависимость появления истмической недостаточности матки от концентрации исследуемых гормонов. Доказано, что даже пониженная концентрация белковых и стеридовых гормонов в крови, в случае истмической недостаточности матки, не противоречит операционному лечению этой болезни.

#### SUMMARY

Serum concentration of free  $\alpha$  and  $\beta$  subunits HCG, placental lactogen, prolactin, progesteron and estradiol-17 $\beta$  was determined by radioimmunoassay in 94 women treated between 12th and 28th week of gestation because of cervical insufficiency. Control group consisted of 46 healthy pregnant women. The statistically decreased concentrations of placental lactogen and progesteron in the first and the second trimester of pregnancy complicated by cervical insufficiency were noted. The level of  $\alpha$ -HCG was found to be above the normal values between 17th and 28th week of gestation.

The results do not indicate that cervical insufficiency occurring during pregnancy depends directly on the concentrations of the investigated hormones. It seems that decrease in the concentrations of peptide and steroid hormones in cases of cervical insufficiency is not a contraindication to cerclage procedure.