

**Anna Kociszewska**

**Diagnostyka i leczenie niewydolności cieśniowo – szyjkowej  
w II trymestrze ciąży**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki

Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej

II Wydziału Lekarskiego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki



Warszawa 2018

## Streszczenie:

Poród przedwczesny, definiowany jest jako urodzenie dziecka przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży. Patologia ta pozostaje główną przyczyną umieralności i chorobowości okołoporodowej.

Jedną z przyczyn porodu przedwczesnego jest niewydolność cieśniowo-szyjkowa (NCS) wg definicji niezdolność aparatu zamykającego macicę do donoszenia ciąży. Podstawę rozpoznania stanowi badanie dwuręczne szyjki macicy uzupełnione badaniem ultrasonograficznym. Do oceny dojrzałości szyjki macicy używane są różne skale. Najbardziej rozpowszechniona jest punktowa, opisana przez Bishopa.

Pomimo licznych badań, nie opracowano skutecznej metody przesiewowej w kierunku porodu przedwczesnego. Szczególnie miejsce zajmuje ultrasonograficzna ocena długości szyjki macicy (CL). Ogólnie przyjęta wartość graniczna, stanowiąca punkt odcięcia wynosi mniej niż 25mm.

Nowe możliwości diagnostyczne może otwierać ocena konsystencji szyjki macicy wprowadzoną ostatnio techniką elastografii. Elastografia obrazuje różnice w konsystencji sąsiadujących ze sobą tkanek. Bazuje na stopniu ich odkształcenia pod wpływem oscylacyjnego ucisku.

W przypadku rozpoznania krótkiej szyjki macicy stosuje się procedury zabiegowe, farmakologiczne oraz leczenie zachowawcze.

Jedną z najstarszych, używanych do dziś metod, jest szew szyjkowy. Zakładany jest z dostępu pochwowego (sposobem McDonalda lub Shirodkara) lub brzuszego i polega na założeniu szwu wzdłuż obwodu szyjki macicy, w celu utrzymania zamknięcia kanału. Ze względu na inwazyjny charakter tej metody, kwalifikacja do leczenia pozostaje przedmiotem kontrowersji. Alternatywną procedurą są pessary kołnierzowe. Metoda mniej inwazyjna od szwów szyjkowych.

Celem pracy była ocena wartości pomiaru szyjki i elastografii w diagnostyce NCS i porodu przedwczesnego oraz porównanie skuteczności leczenia NCS w II trymestrze ciąży szwem szyjkowym i pessarium kołnierzowym. Analizowano wpływ terapii na tydzień i sposób ukończenia ciąży, masę urodzeniową i stan kliniczny noworodków, a także występowanie powikłań i efektów ubocznych analizowanych terapii. Badano parametry tworzące model optymalny wpływający na skuteczność wybranych metod diagnostyczno-leczniczych.

Materiał stanowiło 186 pacjentek hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej w latach 2006-2014 z niewydolnością cieśniowo-szyjkową lub ultrasonograficznie stwierdzoną krótką szyjką macicy w II trymestrze ciąży. Do grupy I zakwalifikowano 50 pacjentek, którym założono szew szyjkowy, natomiast grupę II stanowiło 136 kobiet leczonych pessarium kołnierzym. Ciężarne kwalifikowano na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz ultrasonograficznego. Badanie ultrasonograficzne przeprowadzano sondą przezpochwową w oparciu o kryteria Fundacji Medycyny Płodu (FMF). Dodatkowo u 63 pacjentek (grupa E), konsystencję szyjki macicy oceniano przy użyciu oprogramowania do elastografii.

Ciężarne kwalifikowane były do założenia szwu szyjkowego lub pessarium. Szew szyjkowy zakładano sposobem McDonalda w znieczuleniu ogólnym, pessary kołnierzowe firmy Herbach Michael Sp.z o.o. bez znieczulenia. Zarówno szew szyjkowy jak i pessarium zdejmowano planowo w 37 tygodniu ciąży. Wskazaniem do wcześniejszej interwencji było krwawienie z dróg rodnych, regularna czynność skurczowa, objawy zakażenia wewnątrzmacicznego oraz przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego. Szew szyjkowy oraz wymaz z krążka po ewakuacji przesyłano do badania bakteriologicznego.

W analizie statystycznej wyników wykorzystano statystyki opisowe takie jak wartości średnie, odchylenia standardowe dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz mediany i zakresy dla zmiennych o rozkładzie odbiegającym od normalnego. W przypadku, gdy rozkład danej cechy był normalny, badano hipotezę o równości średnich dla dwóch grup za pomocą t-testu. Dla porównania dwóch grup w przypadku cech wykazujących odchylenia od rozkładu normalnego zastosowano test Wilcozona dla prób niezależnych. Porównując kilka grup wykorzystano test Kruskala-Wallisa. Analizę korelacji oparto na współczynniku Spearmana. W analizie wielowymiarowej zastosowano uogólnione modele regresji liniowej (GLM). Selekcja optymalnego modelu oparta została na statystyce AIC (Akaike Information Criterion). Za poziom istotny statystycznie przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

Leczenie niewydolności cieśniowo-szyjkowej szwem szyjkowym rozpoczynano średnio ok.  $16,8 \pm 3,2$  tygodnia ciąży, najwcześniej w 12, a najpóźniej w 25 tyg. W tej grupie do zakończenia ciąży dochodziło średnio w  $35,3 \pm 6,1$  tyg. Pessarium stosowano w późniejszym okresie ciąży, począwszy od 16 do 31 tygodnia, średnio  $25,4 \pm 3,6$ . Średni tydzień ciąży, w którym odbył się poród, wyniósł  $36,6 \pm 3,6$ . Średni czas od wdrożenia leczenia do porodu w grupie kobiet leczonych szwem szyjkowym wyniósł  $17,6 \pm 3,2$ , a w grupie po pessarium  $10,3 \pm 4,2$  tygodnie ciąży. W grupie I ciążę donosiło 36 kobiet (72,0%), natomiast w grupie II 98 (72,1%). Różnice nie były istotne statystycznie. W grupie I wykonano 24 (48%), a w II 44

(32,3%) cięcia cesarskie. Stan urodzeniowy noworodków oceniano wg skali Apgar w pierwszej i piątej minucie po urodzeniu. Noworodki urodzone w zamartwicy (1-4 pkt. Apg. w pierwszej minucie) stanowiły 5 % w grupie I i 0,8 % w grupie II. Ponadto 5-7 pkt. w pierwszej minucie życia otrzymało 4,6% noworodków w grupie II. Dzieci urodzone w dobrym stanie (8-10 pkt. Apg. w pierwszej minucie życia) stanowiły 95% w gr. I i 94,6% w gr. II. Różnice te nie były istotne statystycznie. W piątej minucie życia 1-4 pkt. otrzymało odpowiednio 5% i 0,8 % noworodków, 5-7 pkt. 2,5 % i 0, a 8-10 pkt. w 92,5 % oraz 99,2%. Różnice były istotne statystycznie ( $p=0,0416$ ).

Średnia waga urodzeniowa i długość ciała noworodków płci męskiej w grupie I i II wynosiła  $2907,9 \pm 1154,7$  g,  $3029,2 \pm 727,2$  g oraz  $51,2 \pm 8,3$  cm,  $52,1 \pm 5,8$  cm, natomiast płci żeńskiej odpowiednio  $2943,6 \pm 1014,1$  g i  $2990,6 \pm 701,6$  g oraz  $51,7 \pm 7,0$  cm. i  $51,9 \pm 4,9$  cm. Różnice nie były znamienne statystycznie.

Prawidłowe wyniki badania bakteriologicznego po ewakuacji szwu szyjkowego lub pessarium, uzyskano u 18 (40%) pacjentek w grupie I oraz 78 (59,54%) w grupie II. Różnice były istotne statystycznie ( $p=0,0463$ ). Najczęściej izolowanym drobnoustrojem w obu grupach był *Enterococcus faecalis*.

Zarówno w grupie I jak i II, im później wystąpiły objawy niewydolności szyjki macicy, a co za tym idzie, później wdrożono leczenie, tym mniej było porodów przedwczesnych.

Analizując czas zakończenia ciąży jako parametr ilościowy, nie stwierdza się różnic między obiema grupami (grupa I i II). Analiza czasu zakończenia ciąży podzielonego na trzy zakresy (<32t.c., 32-36 t.c., >36 t.c.) wykazała istotną dla porodów przedwczesnych różnicę ( $p=0,0469$ ) pomiędzy grupami.

W grupie pacjentek, które urodziły przedwcześnie, poniżej 32 tygodnia, zarówno wśród kobiet leczonych szwem szyjkowym jak i pessarium, istotnie częściej stwierdzano otyłość ( $BMI > 30$ ) ( $p=0,0009$ ). Analiza pacjentek z grupy I i II nie wykazała współzależności długości szyjki macicy mierzonej ultrasonograficznie a czasem trwania ciąży. Należy podkreślić, że pomiar długości szyjki macicy dokonany przed 25 tygodniem ciąży ( $n=94$ ) wykazywał związek z tygodniem ukończenia ciąży. Związek ten był jeszcze silniejszy w grupie kobiet, u których pomiaru dokonano przed 20 tygodniem ciąży ( $n=52$ ).

Na długość trwania ciąży w obu badanych grupach nie wpływały natomiast przebyte zabiegi na szyjce macicy, obciążony wywiad położniczy, długość szyjki macicy przed leczeniem określona w badaniu ultrasonograficznym jak i w badaniu dwuręcznym,

ultrasonograficzny pomiar rozwarcia ujścia wewnętrznego oraz stosowanie leków tokolitycznych i progesteronów.

Na podstawie prowadzonych analiz przedstawiono model optymalny, do którego weszły takie parametry jak BMI, tydzień ciąży, w którym rozpoczęto leczenie, ocena ujścia wewnętrznego w badaniu dwuręcznym oraz pierwotnie dodatnie wyniki badania bakteriologicznego.

Badanie metodą elastografii wykonano u 63 ciężarnych. Wykazano ujemną korelację pomiędzy ultrasonograficzną długością szyjki macicy, a stosunkiem współczynnika elastografii zarówno ocenianym w okolicy ujścia wewnętrznego (UW ratio) jak i zewnętrznego (UZ ratio). Korelacja była wyraźniejsza jeżeli badanie wykonywane było przed 30 tygodniem ciąży. Do modelu optymalnego, najlepiej opisującego koniec ciąży przed 37 tygodniem, weszły takie parametry jak długość szyjki macicy w badaniu USG, tydzień ciąży w którym wykonywano badanie, współczynnik elastografii oceniany w okolicy ujścia wewnętrznego (UW ratio) oraz zewnętrznego (UZ ratio).

Na podstawie przeprowadzonych analiz przedstawiono następujące wnioski:

1. Największą wartość w przewidywaniu porodu przedwczesnego wykazuje przezpochwowa ocena długości szyjki macicy w badaniu USG przed 25 tygodniem ciąży.
2. Ocena szyjki macicy z zastosowaniem elastografii koreluje ujemnie z długością szyjki macicy w badaniu USG TV.
3. Skuteczność obu metod leczniczych jest porównywalna, odsetek ciąż donoszonych nie różnił się istotnie w obu badanych grupach.
4. Istotny wpływ na skuteczność leczenia w obu grupach miał współczynnik BMI, tydzień ciąży, w którym rozpoczynano leczenie, obecność wcześniejszego dodatniego wyniku badania bakteriologicznego oraz rozwarcie ujścia wewnętrznego ocenianego badaniem dwuręcznym.
5. Ryzyko kolonizacji kanału szyjki macicy jest wyższe po leczeniu szwem szyjkowym.

## **Summary:**

Preterm labor, defined as delivery which occurs before 37 completed weeks of gestation, remains one of the main causes of perinatal morbidity and mortality.

Cervical incompetence, which is defined as the inability of the uterine cervix to retain a pregnancy until term, is mentioned among the main causes of preterm labor. The diagnosis is mainly based on the bimanual cervical examination, with an additional ultrasound examination. Different scales are used for the assessment of cervical ripening, with the Bishop's scale as the most common.

Despite extensive research, there are no effective screening methods to predict preterm labor. Ultrasound assessment of the cervical length (CL) is especially useful, with the cut-off level of <25mm as the generally accepted threshold value.

Recently, the assessment of cervical consistency with the use of elastography technique has opened new possibilities. Elastography displays differences in the consistency of the adjacent tissues, using the degree of tissues deformation inducted by oscillating pressure.

Surgical, pharmacological and conservative treatments can be used if a patient has been diagnosed with the short cervix. Cervical cerclage is one of the oldest methods of dealing with cervical incompetence and continues to be used until today. Insertion can be done either through the vaginal route (McDonald and Shirodkar) or through the abdominal route, and consists in suturing the cervix to maintain cervical closure. Considerable controversy has developed over that treatment due to the invasive nature of the procedure. The use of a cervical pessary offers an alternative and less invasive method as compared to the cervical cerclage.

The aim of the study was to assess the value of cervical and elastography measurements in the diagnosis of cervical incompetence and preterm labor, as well as the effectiveness of treating cervical incompetence in the second trimester of pregnancy using cervical cerclage and pessary. The following data were analyzed: gestational week at delivery, mode of delivery, neonatal birth weight and overall condition, complications and side effects connected with the therapy. The parameters were studied to create an optimal model for maximum effectiveness of the selected diagnostic and therapeutic methods.

The study sample consisted of 186 women hospitalized at the Obstetrics, Gynecology and Gynecological Oncology Clinic between 2006-2014 due to cervical incompetence or short cervix in the second trimester of pregnancy, confirmed by ultrasound. Group I included

50 patients treated with cervical cerclage and group II consisted of 136 patients treated with cervical pessaries. Medical history, clinical and ultrasound examination were used to determine group membership. The ultrasound examination was performed using a transvaginal probe, in accordance with the Fetal Medicine Foundation (FMF) criteria. Additionally, cervical consistency was assessed with the use of elastography in 63 patients (group E).

The subjects were deemed eligible either for cervical cerclage or to pessary. The McDonald cerclage was performed under general anesthesia, while cervical pessaries (Herbich Michael) were inserted without anesthesia. The cerclage and the pessary were electively removed at 37 completed weeks of gestation. Indications for earlier interventions were as follows: bleeding from the birth canal, regular uterine contractions, signs of intrauterine infection, and preterm rupture of the membranes. After the evacuation, both- the cervical suture and a swab from the pessary were taken for bacteriological examination.

Statistical analysis: descriptive statistics (mean and standard deviation for variables with normal distribution and median and range for variables with non-normal distribution) were used. The t-test was used to compare the means of two groups in cases with normal distribution of a given feature. The Wilcoxon test was used to compare two groups in cases with not-normal distribution. Kruksal Wallis test was used to compare multiple groups. The Spearman's coefficient was used for the analysis of correlation. General linear model (GLM) was used for multivariant analysis. The selection of the optimal model was based on the statistics of the Akaike Information Criterion (AIC). The p-value of  $< 0,05$  was considered to be significant.

Cervical cerclage was performed between 12 (the earliest) and 25 weeks (latest) of gestation (mean:  $16.8 \pm 2.3$  weeks). In this group of patients, mean time for the delivery was  $35.3 \pm 6.1$  weeks. The pessary was used in later weeks of pregnancy, between 16 and 31 weeks of gestation (mean:  $25.4 \pm 3.6$  weeks). Mean gestational age at birth was  $36.6 \pm 3.6$  weeks. Mean time from treatment commencement to labor was  $17.6 \pm 3.2$  weeks in the cerclage group and  $10.3 \pm 4.2$  weeks in the pessary group. Term pregnancy was achieved in 36 (72%) and 98 (72.1%) women in the groups I and II, respectively. The differences were not statistically significant. Caesarean section was performed in 24 (48%) patients from group I and in 44 (32.3%) patients from group II. Neonatal condition was assessed using the Apgar score at 1 and 5 minutes. Neonates born with asphyxia (1-4 points at 1 min.) constituted 5% and 0.8% of groups I and II, respectively. A total of 4.6% of neonates from group II received 5-7 points at 1 min. Neonates born in good overall condition (8-10 points Apgar at 1 min.) constituted 95%

and 94.6% of groups I and II, respectively. No statistically significant differences were found. At 5 min., 5% and 0.8% of the neonates received 1-4 points, 2.5% and 0% - 5-7 points, and 92.5% and 99.2% - 8-10 points in the groups I and II, respectively. The differences were statistically significant ( $p=0,0416$ ). Mean weight of the male neonates from groups I and II was  $2907,9 \pm 1154,7$  g and  $3029,2 \pm 727,2$  g and mean length was  $51,2 \pm 8,3$  cm and  $52,1 \pm 5,8$  cm, respectively. Mean weight of the female neonates from groups I and II was  $2943,6 \pm 1014,1$  g and  $2990,6 \pm 701,6$  g and  $51,7 \pm 7,0$  cm and  $51,9 \pm 4,9$  cm, respectively. The differences were not statistically significant.

Normal results of the bacteriological examination after cerclage and pessary removal were found in 18 (40%) and 78 (59,54%) patients from groups I and II, respectively. The differences were statistically significant ( $p=0,0463$ ). *Enterococcus faecalis* was the most commonly isolated microorganism in both groups was.

In both groups, later onset of cervical incompetence and, consequently, the treatment, positively correlated with the lower number of preterm labors.

The analysis of gestational week at delivery as a quantitative parameter revealed no differences between both groups, whereas the analysis of gestational week at delivery in three different ranges (<32 weeks, 32-36 weeks, and >36 weeks) showed a significant difference for preterm labor ( $p=0,0469$ ) between the groups.

Obesity (BMI >30) was statistically significantly more often confirmed among patients who delivered before 32 weeks of gestation in both groups, cerclage and pessary ( $p=0,0009$ ). The analysis of patients in both groups did not reveal a correlation between the cervical length measured by ultrasound and duration of pregnancy. Importantly, a correlation between the measurement of the cervical length before 25 weeks of gestation ( $n=94$ ) and gestational week at delivery was found. That correlation was even stronger in women who underwent the measurement before 20 weeks of gestation ( $n=52$ ).

History of cervical surgery, eventful obstetric history, cervical length before treatment as indicated by the ultrasound and the bimanual examination, ultrasound measurement of the internal orifice dilatation, and the use of tocolytic medication and progesterone had no effect on the duration of pregnancy in both groups.

Based on the analysis, the optimal model was presented. The following parameters were included in the model: BMI, gestational week at the start of the treatment, assessment of the cervical internal orifice in bimanual examination, and primary positive results of the bacteriological examination.



Elastography was performed in 63 pregnant women. A negative correlation was revealed between the cervical length measured by ultrasound and elastography coefficient ratio assessed in the region of the internal cervical orifice (UW ratio) and the external orifice (UZ ratio). The correlation was more visible in women who underwent the examination before 30 weeks of gestation. The following parameters were included in the optimal model, which best describes the risk for delivery before 37 weeks of gestation: cervical length measured by ultrasound, gestational week at the examination, elastography coefficient ratio assessed in the region of the internal cervical orifice (UW ratio) and the external orifice (UZ ratio).

On the basis of the performed analysis, the following conclusions were made:

1. Transvaginal ultrasound assessment of the cervical length is the most effective way of predicting preterm labor before 25 weeks of gestation.
2. Cervical assessment with the use of the elastography negatively correlates with cervical length measured by transvaginal ultrasound.
3. Effectiveness of both methods is comparable, and the rate of term pregnancies did not differ between the groups.
4. BMI, gestational week at the start of treatment, previous positive results of bacteriological examination, and dilatation of the cervical internal orifice in bimanual examination had the highest effect on treatment effectiveness in both groups.
5. The risk for colonization of the cervical canal is higher after cervical cerclage.