

Krwawienia czynnościowe

Dysfunctional uterine bleeding

Tomasz Soszka

Zakład Profilaktyki w Położnictwie i Ginekologii, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego w Kielcach;
kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Tomasz Soszka

Przeгляд Menopauzalny 2010; 4: 231–235

Streszczenie

Krwawienia czynnościowe obejmują wszystkie nieprawidłowe krwawienia maciczne po wykluczeniu zmian anatomicznych, organicznych, układowych, jatrogennych i ciąży. W niniejszej pracy zwrócono szczególną uwagę na postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w warunkach ambulatoryjnych z uwzględnieniem współdziałania pacjentki w tym procesie. Przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat patofizjologii cyklu miesięczkowego i krwawień czynnościowych, opierając się na modelu angiogenezy. Opisano udział licznych biologicznie czynnych substancji (m.in. kinin, endotelin, czynników krzepnięcia, fibrynolizy, prostanoidów, czynników płytkowych) w procesach rozpadu i regeneracji czynnościowej warstwy endometrium. Uwzględniono nadrzędną rolę hormonów steroidowych (estrogeny, progesteron, aktywna follistatyna). Szczegółowy wywiad, odpowiednio dobrane badania diagnostyczne i dyskusja z pacjentką na temat opcji leczenia farmakologicznego lub, o ile to konieczne, zabiegowego to kolejne etapy postępowania w przypadku uciążliwych krwawień czynnościowych. W pracy przedstawiono nowoczesne metody diagnostyczne i lecznicze z szerokim przeglądem technik obrazowania, uzyskiwania materiału tkankowego oraz metod ablacji i resekcji endometrium. Szczególną uwagę zwrócono na dostępne metody ambulatoryjne (pipella, minihisteroskopia, termoablacja ambulatoryjna, ablacja fotodynamiczna, krioablacja). Leczenie farmakologiczne w zależności od intensywności krwawienia (ostre, przewlekłe) obejmuje estrogeny, OC, preparaty przeskórne, dopochwowe, iniekcje progestagenowo-estrogenowe, systemy wewnątrzmaciczne, Danazol, gonadoliberynę.

Oprócz hormonów w leczeniu krwawień czynnościowych skuteczne okazały się niesteroidowe leki przeciwzapalne i antyfibrynolityki. Zwrócenie uwagi na pierwsze krwawienia miesięczne pozwala wstępnie zorientować się co do mechanizmów lokalnej i ogólnej hemostazy i może dać podstawę do rozszerzonej diagnostyki hematologicznej i endokrynologicznej.

Słowa kluczowe: krwawienia czynnościowe, patofizjologia, diagnostyka, leczenie ambulatoryjne

Summary

Dysfunctional uterine bleedings (DUB) are all these abnormal uterine bleedings (AUB) after exclusion of anatomical and organic lesions as well as systemic and iatrogenic changes and pregnancy. In the presented paper special attention was paid to the diagnostic and therapeutic treatment in an outpatient clinic, including the patient interaction in the process. State-of-the-art knowledge on the menstrual cycle pathophysiology and DUB has been presented basing on the angiogenesis model. The participation of many biologically active substances (including among others: kinins, endothelins, coagulation and fibrinolytic factors, prostanoids and platelet factors) in breakdown and regenerative processes within functional layers of the endometrium has been described. The regulative role of steroid hormones (estrogens, progesterone, activin-follistatin) was taken into consideration. The carefully taken medical history, the proper selection of diagnostic tools followed by the discussion with the patient on the pharmacological or, if desired, surgical options constitutes the whole treatment process in the case of troublesome DUB. In the paper new diagnostic and therapeutic methods including a wide range of scanning techniques, endometrial sampling and endometrial resection as well as ablation techniques have been presented. Special attention was paid to outpatient clinic methods (e.g. Pipella, minihysteroscopy, thermal ablation, photodynamic ablation and cryoablation). The pharmaceutical treatment depends on the intensity of bleeding (acute or chronic) and consists of estrogens, oral, transdermal and vaginal contraceptives, IUD system, progestin-oestrogen injections, Danazol and GnRH.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. **Tomasz Soszka**, Zakład Profilaktyki w Położnictwie i Ginekologii, Al. IX Wieków Kielce 19, Kielce

Besides the hormones, non-steroid anti-inflammatory and antifibrinolytic drugs appeared to be effective in the treatment of DUB. One has to pay attention to menarche which in some ways reflects the proper local and systemic haemostatic mechanisms. Basing on these observations one may to decide to widen the diagnosis towards the haematological and/or endocrinological laboratories.

Key words: dysfunctional uterine bleedings, pathophysiology, diagnostics, outpatient treatment

Wstęp

Prawidłowy cykl miesięczkowy definiuje się długością trwania od 21 do 35 dni, z krwawieniem miesięczkowym trwającym nie dłużej niż 7 dni i całkowitą utratą krwi poniżej 80 ml w ciągu cyklu. Wszystkie odchylenia od tej normy należy traktować jako nieprawidłowe krwawienia maciczne (*abnormal uterine bleeding* – AUB). Jeśli wykluczmy przyczyny anatomiczne, organiczne, układowe i jatrogenne, to będziemy mieć do czynienia z krwawieniami czynnościowymi (*dysfunctional uterine bleeding* – DUB). Listę tych krwawień zawiera tab. I.

Problem krwawień czynnościowych, który był przez długie lata traktowany przez ginekologów w sposób marginalny, dzięki ogromnemu postępowi nauk podstawowych i klinicznych, a także w związku ze znacznym wzrostem świadomości pacjentek i postępem cywilizacyjnym, stał się nie tylko wyzwaniem dla nowoczesnej medycyny, ale nabiera również znaczenia socjo-ekonomicznego. Nie wystarczy rutynowe podejście, np. zastosowanie przez kilka miesięcy doustnej antykoncepcji, a przy niepowodzeniu kuracji szybkie skierowanie pacjentki na histerektomię. Problem uciążliwych krwawień czynnościowych jawi się jako bardzo istotny czynnik pogarszający jakość życia kobiety, wpływa na relacje rodzinne, na wydajność pracy, może obniżać poczucie własnej wartości. Lekarz mający do czynienia z przypadkiem nawracających krwawień czynnościowych powinien odpowiedzieć sobie na szereg pytań, wykonać niezbędne badania i wspólnie z pacjentką opracować plan leczenia, biorąc pod uwagę indywidualne czynniki medyczne, rodzinne i socjalne. Powinien on uwzględniać różnorodne opcje terapeutyczne – zarówno zachowawcze, jak i, o ile to będzie konieczne – zabiegowe. Udział pacjentki w procesie decyzyjnym, co podkreśla szereg autorów, wpływa bardzo pozytywnie na cały proces diagnostyczno-leczniczy [2, 3].

Patofizjologia krwawień czynnościowych

Cykliczne zmiany w błonie śluzowej macicy, a dokładniej w jej warstwie czynnościowej, stanowią unikalny model angiogenezy, czyli powstawania nowych naczyń krwionośnych z sieci istniejących naczyń. Występuje tu całe bogactwo interakcji układów enzymatycznych, substancji biologicznie czynnych, swoiste receptory. Najważniejszą rolę odgrywają czynniki wzrostu śródbłonna – rodzina VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*), odpowiednie receptory (*vascular endothelial cell growth factor receptor* – VEGFR-1 i VEGFR-2), angiopoetyny (Ang 1 i 2), trombospondyna 1, czynnik płytkowy 4 (*platelet factor* – PF-4), płytkowy czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor* – PDGF) [4]. Ten skomplikowany układ biologiczny jest regulowany przez oś międzymózgowie–przysadka–jajnik. Obok klasycznych, dobrze poznanych hormonów steroidowych – estrogenów i progesteronu, biorących udział w procesach reparacyjnych błony śluzowej macicy, zwraca ostatnio uwagę aktywna – hormon o strukturze steroidowej, składający się z podjednostek beta-A i beta-B. Wykazano, że obie podjednostki biorą udział w procesach reparacyjnych, a więc i w angiogenezie w endometrium. Stwierdzono, że zastosowanie naturalnego inhibitora aktywiny – follistatyny w istotny sposób opóźnia i osłabia ten proces [5].

Kolejnym czynnikiem, który może odgrywać ważną rolę w patogenezie krwawień czynnościowych, jest nadmierna aktywność szeregu metaloproteinaz w obrębie macierzy. Dotyczy to szczególnie kolagenazy-1 (MMP-1), stromielizyny-1 (MMP-3), żelatynazy B (MMP-9) i żelatynazy A (MMP-2).

Wykazano równocześnie, że obok zwiększonych aktywności metaloproteinaz w przypadkach nieprawidłowych krwawień macicznych występuje istotnie obniżona aktywność tkankowego inhibitora metaloproteinaz 1 (*tissue inhibitor of metalloproteinases 1* – TIMP-1) [6]. Inne

Tab. I. Nieprawidłowe krwawienia z macicy

<i>menorrhagia</i>	regularne, obfite miesiączki (powyżej 80 ml)
<i>menometrorrhagia</i>	nieregularne, obfite miesiączki (powyżej 80 ml)
<i>metrorrhagia</i>	nieregularne miesiączki, odstępy krótsze niż 21 dni
<i>oligomenorrhoea</i>	nieregularne miesiączki, odstępy od 35 dni do 6 miesięcy
<i>polimenorrhoea</i>	regularne miesiączki, odstępy częściej niż co 21 dni
krwawienia międzymiesiączkowe	plamienia między regularnymi miesiączkami
plamienie przedmiesiączkowe	plamienie przed regularną miesiączką
<i>metrorrhagia juvenile</i>	bezbólowe, przedłużające się krwawienia o różnym nasileniu

substancje biologicznie czynne związane ze śródbłonkiem naczyń i płytkami krwi, odgrywające rolę w fizjologii i patologii czynnościowych krwawień macicznych, to czynniki układu fibrynolitycznego (m.in. aktywatory i inhibitory: *tissue plasminogen activator* – TPA, *plasminogen activator inhibitor 1* – PAI-1), prokoagulanty (*tissue factor* – TF) i prostanoidy (tromboksany, prostacykliny). Estrogeny i progesteron działają sekwencyjnie, regulując komórkowe stężenia odpowiadających im receptorów. Następnie dochodzi do uruchomienia kaskady lokalnych zjawisk przygotowujących endometrium do implantacji [7, 8]. Zmiana profilu – zmniejszenie stężenia progesteronu – prowadzi do skurczu naczyń i szybkiego wzrostu stężeń mediatorów zapalenia, enzymów proteolitycznych oraz innych powodujących rozpad tkanki. W patomechanizmie krwawień czynnościowych coraz większą wagę przywiązuje się również do zjawisk naczynioruchowych, zmieniających reakcje drobnych naczyń na substancje wazoaktywne (prostaglandyny, endoteliny, kininy) oraz na większą łamliwość naczyń zależną od wahań stężeń hormonów steroidowych [7–10]. Można śmiało stwierdzić, że mimo ogromnego postępu wiedzy i poznawania coraz to subtelniejszych mechanizmów na poziomie subkomórkowym nieopisane i nieopisane pozostają przyczyny czynnościowych krwawień macicznych.

Diagnostyka

Podstawowe, wstępne badania diagnostyczne przedstawiono w tab. II. Poza dokładnie zebrany wywiadem obejmującym m.in. pytania zawarte w tab. III, przeprowa-

dza się badanie przedmiotowe. Należy zwrócić uwagę na budowę ciała, poszukać cech zespołów endokrynologicznych (hirsutyzm, mlekotok, zmiany skórne związane z chorobami tarczycy), przeprowadzić badanie ginekologiczne z wziernikowaniem pochwy i oceną macicy oraz przydatków. Ustalenie statusu owulacyjnego pacjentki jest istotnym momentem ukierunkowującym dalsze postępowanie diagnostyczno-lecznicze. Krwawienia owulacyjne są cykliczne w postaci obfitych krwawień miesięczkowych (*menorrhagia*) i plamień międzymiesiączkowych. W przypadkach *menorrhagia* po wykluczeniu zmian organicznych należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku koagulopatii (trombofilie, trombocytopenie, białaczki) [11, 12]. W przypadku plamień międzymiesiączkowych należy, poza wykluczeniem nowotworów, wykonać badania w kierunku stanów zapalnych narządu rodowego i ocenić stężenie TSH [1, 13]. Krwawienia bezowulacyjne występują m.in. w postaci *metrorrhagia juvenile*, w chorobach układowych [zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS), choroby nadnerczy, wątroby, nerek, niedoczynność tarczycy, guzy jajników i przysadki]. Należy również wziąć pod uwagę ewentualne stosowanie antykoncepcji i cytostatyków.

Kolejne czynniki mogące powodować czynnościowe krwawienia bezowulacyjne to stres, zmniejszenie masy ciała (anoreksja) oraz intensywne ćwiczenia fizyczne. W różnicowaniu krwawień czynnościowych pomocne są oznaczenia poszczególnych hormonów. Istotne w procesie diagnostycznym jest użycie nowoczesnych metod obrazowania: USG iv, histerosonografii kontrastowej (0,9% NaCl, Echovist), histerosalpingografii, histeroskopii, mini-

Tab. II. Diagnostyka czynnościowych krwawień macicznych

I etap	morfologia; stężenie beta-HCG, TSH, prolaktyny; USG iv	
II etap	ocena owulacyjności (podstawowa temperatura ciała, progesteron w 21. dniu cyklu, stężenie hormonu luteinizującego w moczu)	
III etap	cykle owulacyjne	1) wykluczenie koagulopatii 2) dodatkowe obrazowanie (sonohisterografia, histeroskopia, HSG, RM) 3) badania w kierunku nowotworów
	cykle bezowulacyjne	1) poszukiwanie innych zaburzeń endokrynologicznych (PCOS, choroba nadnerczy, przysadki, nerek, wątroby) 2) biopsja endometrium 3) cykliczne podawanie gestagenów

Tab. III. Pytania, jakie powinien zadać sobie lekarz w przypadku pacjentki z uciążliwymi krwawieniami czynnościowymi

1. Czy krwawienia mają charakter cykliczny, czy acykliczny?
2. Czy cykle są owulacyjne, czy bezowulacyjne?
3. Jak obfite są krwawienia?
4. Czy występuje związek rodzinny (krwawienia, choroby ginekologiczne)?
5. Czy występuje związek między krwawieniami a stosunkami płciowymi?
6. Czy występują objawy ze strony innych układów?

histeroskopii ambulatoryjnej, TK, RM [14]. Przed zastosowaniem histerosonografii kontrastowej lub histeroskopii należy wykluczyć chorobę nowotworową. Dotyczy to kobiet z czynnikami ryzyka raka endometrium (otyłość, brak owulacji, niezrównoważona terapia estrogenowa), krwawieniami okołomenopauzalnymi i krwotocznymi miesiączkami po 35. roku życia. Konieczna jest w tych sytuacjach biopsja endometrium [14]. Do lat 80. metodą z wyboru było łyżeczkowanie jamy macicy. Później wprowadzono do praktyki ambulatoryjnej jednorazowe, giętkie przyrządy aspiracyjne – Pipellę, Vabrę, Gyno-Sampler, które poza prostotą zabiegu charakteryzują się 90-procentową czułością w diagnostyce raka endometrium [15]. Histerosonografia kontrastowa przewyższa USG iv pod względem swoistości badania (odpowiednio 95% i 21%) [14]. Około 10 lat temu w ambulatorium zaczęto stosować minihisteroskopię. Okazała się ona szybką, bezpieczną, efektywną i wiarygodną techniką diagnostyczną w krwawieniach czynnościowych. Zgodność tej metody z oceną histopatologiczną wynosi 80% [16].

Leczenie

Sposoby leczenia krwawień czynnościowych przedstawiono w tab. IV i V.

Leczenie obfitych krwawień z macicy

Estrogeny (np. Estradiol *p.o.* 3 × 4 mg, 4 × 8 mg) powodują szybką proliferację nabłonka, zwiększając produkcję czynników krzepnięcia, stabilizując endometrium i zmniejszając krwawienie. Terapia estrogenowa powinna trwać 3–4 tygodnie z 10-dniową „wstawką” progestagenową. Alternatywą może być doustna antykoncepcja (mniej korzystna ze względu na hamujący proliferację wpływ gestagenów). Progestageny mają jednak korzystny wpływ na lokalną hemostazę poprzez stymulację syntezy TF i PAI-1 [17]. Wobec nieskuteczności leczenia krwawień metodami zachowawczymi może być konieczne zastoso-

wanie metod zabiegowych – tamponady za pomocą cewnika Foleya, wyłyżeczkowania jamy macicy, embolizacji tętnic macicznych, podwiązania naczyń macicznych, ablacji endometrium, ostatecznie – histerektomii [14].

Leczenie przewlekłych krwawień czynnościowych

Leczenie hormonalne polega na stosowaniu doustnej antykoncepcji, doustnych progestagenów w drugiej połowie cyklu, systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel. Poza drogą doustną preparaty antykoncepcyjne można przyjmować przezskórnie lub dopochwowo (pierścień). Inną metodą są iniekcje medroksyprogesteronu (MP) z estrogenami (E) – co miesiąc 25 mg MP + 5 mg E lub co 3 miesiące – 150 MP + E. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są szczególnie skuteczne w cyklach owulacyjnych. Zmniejszają one istotnie utratę krwi miesięczkowej. Działają głównie poprzez hamowanie syntezy prostacykliny (np. Mefacit *p.o.* lub *per rectum*). Skuteczniejsze od NLPZ są leki antyfibrynolityczne. Przykładem jest kwas traneksanowy (Exacyl) [1, 14]. W leczeniu krwawień czynnościowych można brać pod uwagę Danazol i agonistów gonadoliberyny (GnRH), ale zarówno działania uboczne, jak i koszty kuracji sprawiają, że nie mogą to być leki pierwszego rzutu. Leki z grupy agonistów GnRH znalazły zastosowanie przed leczeniem zabiegowym (zmniejszenie masy mięśniaków, ścięczenie endometrium przed zabiegiem ablacji).

Leczenie zabiegowe

W przypadkach krwawień przewlekłych miejsce dotychczas szeroko stosowanej histerektomii zajmują liczne techniki histeroskopowe – zabiegi resekcji lub ablacji endometrium. Można tu wymienić również inne techniki, takie jak:

- termoablacja [10],
- laseroablacja,

Tab. IV. Leczenie zachowawcze krwawień czynnościowych

ostre	estrogeny estrogeny z wstawką progestagenową antykoncepcja
przewlekłe	antykoncepcja doustna progestageny doustne system wewnątrzmaciczny zawierający lewonorgestrel antykoncepcja przezskórna antykoncepcja dopochwowa octan medroksyprogesteronu + estradiol 1 × w miesiącu DepoProvera + estrogen 1 × na trzy miesiące niesteroïdowe leki przeciwzapalne antyfibrynolityki Danazol, agonści GnRH

Tab. V. Leczenie zabiegowe krwawień czynnościowych

ostre	tamponada (tampon, Foley) łyżeczkowanie embolizacja tętnic macicznych podwiązanie naczyń macicznych histerektomia
przewlekłe	łyżeczkowanie ablacja/resekcja endometrium • balon termalny • laseroablacja • elektroablacja • ablacja fotodynamiczna • hydrotermoablacja • krioblacja • NovaSure (fale radialne) histerektomia

- elektroablacja,
- ablacja fotodynamiczna,
- hydrotermoablacja [19],
- krioablacja,
- Nova Sure (zastosowanie fal radiowych).

Trudno jest mówić o profilaktyce krwawień czynnościowych. W przewidywaniu ich wystąpienia należy zwrócić uwagę na pierwsze miesiączki u dziewczynek. *Menarche* stanowi swego rodzaju biologiczny test sprawności mechanizmów hemostazy zarówno lokalnej, jak i ogólnej. Zaobserwowane odchylenia od normy mogą stać się podstawą do rozszerzenia diagnostyki o badania hematologiczne i endokrynologiczne.

Piśmiennictwo

1. Wolff E, Duleba A. Poszukiwanie farmakologicznych sposobów postępowania w nieprawidłowych krwawieniach macicznych. *Gin po Dypl* 2006; 42: 37-44.
2. Munro MG. Medical management of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 287-304.
3. Geller SE, Berstein SJ, Harlow SD. The decision – making process for the treatment of abnormal uterine bleeding. *J Womens Health* 1997; 6: 559-67.
4. Zbucka M, Koda M, Tomaszewski J i wsp. Angiogeneza w procesach rozrodczych u kobiety. *Gin Pol* 2004; 75: 649-57.
5. Kaitu'n-Lino TJ, Philips DJ, Morison NB, et al. A new role for activin in endometrial repair after menses. *Endocrinology* 2009; 150: 1904-11.
6. Galant C, Berlière M, Dubois D, et al. Focal expression and final activity of matrix metalloproteinases may explain irregular dysfunctional endometrial bleeding. *Am J Pathol* 2004; 165: 83-94.
7. Coll Capdevila C. Dysfunctional uterine bleeding and dysmenorrhoea. *Euer J Contracept Reprod Health Care* 1997; 2: 229-37.
8. Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, et al. The endocrinology of menstruation a role for the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 701-10.
9. Mints M, Luksha L, Kublickiene K. Altered responsiveness of small uterine arteries in woman with idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 646. e1-5.
10. Makhija D, Mathai AM, Naik R, et al. Morphometric evaluation of endometrial blood vessels. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51: 346-50.
11. Philipp CS, Dilley A, Miller CH, et al. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 477-84.
12. Rodeghiero F. Management of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: general principles and use of desmopressin. *Haemophilia* 2008; 14 (suppl 1): 21-30.
13. Attia AH, Youssef D, Hassan N, et al. Subclinical hyperthyroidism as a potential factor for dysfunctional uterine bleeding. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 65-8.
14. Kaunitz AM. Nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. *Ginekologia po Dyplomie* 2002; 4: 60-71.
15. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89: 1765-72.
16. Valle RF. Office hysteroscopy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 276-89.
17. Schatz F, Krikun G, Caze R, et al. Progestin regulated expression of tissue factor in decidual cells: implications in endometrial hemostasis, menstruation and angiogenesis. *Steroids* 2003; 68: 849-60.
18. Meyer WR, Walsh BW, Grainger DA, et al. Thermal balloon and rollerball ablation to treat menorrhagia: a multicenter comparison. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 98-103.
19. Guillot E, Omnes S, Yazbeck C, et al. Endometrial ablation using hydrothermablator: results of a French multicenter study. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36: 45-50.
20. Vihko KK, Raitala R, Taina E. Endometrial thermoablation for treatment of menorrhagia; comparison of two methods in outpatient setting. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 269-74.
21. Degen AF, Gabrecht T, Mosimann L, et al. Photodynamic endometrial ablation for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: a preliminary report. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 1-4.