

Nieprawidłowe krwawienia maciczne

Abnormal uterine bleeding

Dorota Robak-Chołubek, Małgorzata Sobstyl, Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2007; 4: 246–249

Definicja, terminy stosowane w ginekologii

Regularne krwawienia miesięczkowe są zewnętrzną manifestacją cyklicznej funkcji jajników. W okresie prokreacyjnym w krajach rozwiniętych kobieta ma przeszło 400 cykli miesięczkowych [1]. Prawidłowy cykl miesięczkowy trwa 21–35 dni, a krwawienie miesięczkowe nie przekracza 7 dni [2]. Objętość krwi utraconej w czasie cyklu nie przekracza z reguły 80 ml [3]. Mianem nieprawidłowych krwawień macicznych określa się krwawienia przekraczające przyjęte granice czasu i objętości utraconej krwi.

Określenie *nieprawidłowe krwawienia maciczne* jest niejednoznaczne i obejmuje wiele schorzeń i stanów czynnościowych, manifestujących się nieprawidłowymi krwawieniami z macicy. Inaczej mówiąc, dotyczy ono zarówno zaburzeń o charakterze czynnościowym, jak i spowodowanych czynnikami organicznymi. Obejmuje krwawienia cykliczne oraz nieregularne. W określeniu tym mieszczą się znane w klinice ginekologicznej pojęcia:

- *menorrhagia* – cykliczne krwawienia pojawiające się w normie czasowej (21–35 dni), ale trwające dłużej niż 7 dni lub wiążące się z utratą krwi wynoszącą ponad 80 ml,
- *menometrorrhagia* – krwawienia miesięczkowe pojawiające się niecyklicznie, trwające powyżej 7 dni i/lub wiążące się z utratą krwi wynoszącą ponad 80 ml,
- *polymenorrhoea* – krwawienia występują częściej niż co 21 dni (mogą być spowodowane niedomogą lutealną),
- *oligomenorrhoea* – miesiączki pojawiają się rzadziej niż co 35 dni (zwykle związane z przedłużoną fazą folikularną),
- *amenorrhoea* – brak miesiączki przez dłużej niż 6 mies. (w przypadku kobiet niebędących w okresie menopauzy),
- *metrorrhagia* – nieregularne krwawienia pomiędzy cyklami owulacyjnymi (przyczyny mogą dotyczyć chorób szyjki macicy, obecności wkładki wewnątrzmacicznej, zapalenia błony śluzowej jamy macicy, obecności polipów, mięśniaków, przerostów błony śluzowej i raka endometrium).

Do nieprawidłowych krwawień macicznych zalicza się także:

- *plamienia okołowoowulacyjne* (związane ze spadkiem poziomu estrogenów),

- *krwawienia pomenopauzalne* – pojawiające się powyżej roku od ostatniego krwawienia,
- *ostre nieprawidłowe krwawienia maciczne* – charakteryzujące się znaczną utratą krwi, skutkującą hipowolemią oraz wstrząsem,
- *czynnościowe krwawienia maciczne* – krwawienia związane z cyklami owulacyjnymi lub bezowulacyjnymi, rozpoznawane po wykluczeniu ciąży i chorób związanych z ciążą, przyczyn polekowych, jatrogennych, wcześniejszych patologii dróg rodnych, a także chorób układowych i chorób innych narządów [4].

Częstość występowania

Częstość występowania nieprawidłowych krwawień macicznych zmienia się wraz ze zmianą przedziałów wiekowych kobiet. Przyjmuje się, że w okresie rozrodczym problem nieprawidłowych krwawień dotyczy 1/3 kobiet, a odsetek ten zwiększa się do 50% w wieku perimenopauzalnym [5]. Nieprawidłowe krwawienia maciczne są powodem 15% wizyt ambulatoryjnych oraz 25% zabiegów ginekologicznych [6].

Przyczyny

Część przyczyn nieprawidłowych krwawień podano wyżej. Ujmując zagadnienie całościowo, nieprawidłowe krwawienia maciczne można pogrupować na wynikające z:

- przyczyn związanych z ciążą i stanami towarzyszącymi ciąży (poronienie, ciąża pozamaciczna, odklejenie łożyska czy obecność łożyska przodującego),
- przyczyn układowych, do których zalicza się choroby nadnerczy, w tym przerost nadnerczy i chorobę Cushinga, choroby wątroby, gruczolaki przysadki, hiperprolaktynemię, choroby nerek, koagulopatie, choroby krwi (białaczki i trombocytopenie), niedoczynność tarczycy, choroby nerek, supresję podwzgórza (stresogenną, związaną z ubytkiem masy ciała itp.) oraz zespół policystycznych jajników,
- przyczyn zewnątrzpochodnych, spowodowanych przyjmowaniem leków i jatrogennych, związanych z przyjmowaniem antykoagulantów, leków psychotropowych, steroidów, tamoksyfenu, terapii hormonalnej,

suplementów diety pochodzenia roślinnego, z obecnością wkładki wewnątrzmacicznej oraz ze stosowaniem antykoncepcji hormonalnej,

- przyczyn organicznych związanych z narządem rodzimym, obejmujących stany zapalne szyjki macicy, trzonu, błony śluzowej, jajowodów, zmiany nowotworowe łagodne (mięśniaki, ogniska adenomiozy, polipy), zmiany nowotworowe złośliwe (rak szyjki macicy, gruczolakorak błony śluzowej jamy macicy), hormonalnie czynne guzy jajników oraz urazy mechaniczne związane z obecnością ciała obcego i przemocą seksualną,
- innych przyczyn (rozpoznanie z wykluczenia) np. czynnościowe krwawienia maciczne [7].

W różnych grupach wiekowych mamy do czynienia z różnymi przyczynami zaburzeń krwawień. W wieku młodocianym najczęściej spotykamy czynnościowe krwawienia maciczne, których wystąpienie w pierwszym roku po *menarche* jest w 50% związane z cyklami bezowulacyjnymi na skutek niedojrzałości osi podwzgórze-przysadka-jajnik [8]. Wtedy też najczęściej ujawniają się schorzenia układowe, które mogą być podłożem blisko 20% przypadków z przedłużającą się miesiączką młodocianych. U ponad 50% z nich przyczyną są koagulopatie pod postacią trombocytopenii, choroby von Willebranda lub białaczki [5].

W wieku rozrodczym w pierwszej kolejności jako przyczynę krwawienia należy wykluczyć ciążę, w drugiej – przyczyny jatrogenne, takie jak przyjmowanie leków lub suplementów ziołowych oraz obecność wkładki wewnątrzmacicznej. W tej grupie mieszczą się tzw. krwawienia przetomowe (ang. *breakthrough bleeding*) pojawiające się w trakcie przyjmowania antykoncepcji hormonalnej i stanowiące główną przyczynę zarzucenia tej formy antykoncepcji [5, 9].

Po wykluczeniu przyczyn jatrogennych, chorób układowych oraz organicznych można ustalić rozpoznanie czynnościowych krwawień macicznych (ang. *dysfunctional uterine bleeding* – DUB).

Rozpoznanie czynnościowych krwawień macicznych nie odnosi się jedynie do przypadków *menorrhagia*, ale dotyczy także przedłużających się lub zbyt częstych krwawień [9]. Obejmuje zarówno zaburzenia związane z cyklami owulacyjnymi, jak i bezowulacyjnymi [10]. Czynnościowe krwawienia maciczne stanowią ok. 50% nadmiernych krwawień miesięczkowych i w 80% są związane z cyklami owulacyjnymi [5, 11]. Nieprawidłowe krwawienia w cyklach owulacyjnych charakteryzują się cyklicznością oraz znaczną utratą krwi i/lub przedłużającą się miesiączką. Zwykle spowodowane są niewydolnością ciała żółtego [5]. Brak jest w tym przypadku zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-jajnik. Mechanizmy DUB w cyklach owulacyjnych nie są do końca wyjaśnione [10]. Krwawienia w cyklach bezowulacyjnych są rozpoznawane jako nieregularne, zwykle niepojętowane krwawienia, będące skutkiem zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-jajnik. Najczęściej przyczyną krwawień bez-

owulacyjnych jest zespół policystycznych jajników, poza nim zaś okresy graniczne w życiu kobiety – związane z *menarche* lub menopauzą.

Nieprawidłowe krwawienia w okresie premenopauzalnym mają najczęściej tło czynnościowe. Konieczne jest przy tym szczegółowe wykluczenie organicznych przyczyn krwawień, gdyż wraz z wiekiem zwiększa się ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych [10, 11].

Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne wymaga zebrania dokładnego wywiadu w celu oceny sekwencyjności krwawienia oraz jego nasilenia. Ocena obfitości krwawienia może napotkać trudności, ze względu na subiektywne zaniżanie lub zawyżanie przez pacjentki objętości traconej krwi [12, 13]. W trakcie zbierania wywiadu należy szukać przyczyn ginekologicznych i chorób pozaginekologicznych opisanych wyżej, mogących skutkować nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi. Nawracające krwawienia po stosunku mogą być np. pierwszym objawem raka szyjki macicy [11]. Badanie fizykalne powinno obejmować pełny *status praesens*, ze szczególnym uwzględnieniem oceny masy ciała, stanu gruczołu tarczowego, obrzęków, podbiegnięć krwawych, żółtaczki, powiększenia wątroby itp. [2]. Powiększenie tarczycy, z obrzękami w przypadku ciężkich krwawień miesięczkowych, ukierunkowuje testy laboratoryjne na ocenę poziomu hormonów tarczycy, sugerując jej niedoczynność [10]. Brak jest ewidentnych wykładników wpływu nadczynności tarczycy na pojawianie się nieprawidłowych krwawień macicznych [14]. Obecność podbiegnięć krwawych wskazuje na konieczność wykonania testów w kierunku koagulopatii oraz chorób wątroby – morfologii krwi z liczbą płytek, badania układu krzepnięcia i prób wątrobowych. Przypadki mlekotoku z nawracającymi bólami głowy i zaburzeniami pola widzenia nakazują przeprowadzić dokładną diagnostykę w kierunku gruczolaków przysadki [2].

W badaniu ginekologicznym należy zwrócić uwagę na wielkość macicy, jej ruchomość, guzy przydatków, bolesność przy poruszaniu narządu rodne. Dokładna ocena kliniczna narządu rodne pozwala ukierunkować dalsze postępowanie diagnostyczne – wykonanie odpowiednich testów laboratoryjnych oraz badań obrazowych [15, 16]. Powiększenie macicy w wieku rozrodczym nakazuje wykluczenie ciąży, a więc wykonanie oznaczenia poziomu β -HCG [3]. Ograniczenie ruchomości, bolesność przy poruszaniu może wskazywać na obecność stanu zapalnego miednicy mniejszej lub zapalenia błony śluzowej. W takim wypadku diagnostyka powinna być rozszerzona o badania bakteriologiczne, testy na obecność *Chlamydia trachomatis* [15]. Oprócz powyższych należy wziąć pod uwagę oznaczenie poziomu hormonów steroidowych w celu wykluczenia guzów hormonalnie

czynnych, szczególnie w przypadku obecności nieprawidłowości anatomicznych w obrębie przydatków.

Następnym etapem diagnostycznym są badania obrazowe. Przepochwowe badanie ultrasonograficzne jest bardzo czułym narzędziem diagnostycznym. Na jego czułość i specyficzność wpływa wiele czynników – bardzo istotna jest przytoczona wyżej kliniczna część różniująca możliwe przyczyny krwawień i ukierunkowująca diagnostykę ultrasonograficzną [17]. W ocenie nieprawidłowych krwawień z macicy kluczową rolę odgrywa analiza obrazu błony śluzowej jamy macicy. Jej grubość i wygląd w USG zmienia się w zależności od okresu życia (przed *menarche*, w okresie rozrodczym, po menopauzie) oraz fazy cyklu miesięczkowego. W wieku rozrodczym prawidłowy obraz endometrium w folikularnej fazie cyklu cechuje charakterystyczna trójlinijność błony śluzowej, a obecność echa środkowego jest wykładnikiem braku przerostu błony śluzowej [17, 18]. W fazie okołooowulacyjnej oraz wydzielniczej grubość błony śluzowej osiąga 10–14 mm, a jego echogeniczność podwyższa się [17]. W okresie pomenopauzalnym grubość endometrium, przy której nie stwierdza się obecności zmian rozrostowych, wynosi 3 mm [18]. Istotną pomocą diagnostyczną w ocenie patologii błony śluzowej jest technika badania ultrasonograficznego z podaniem soli fizjologicznej do jamy macicy w celu rozdzielenia jej blaszek (ang. *saline infusion sonography* – SIS) [17, 19].

Końcowym etapem diagnostycznym w ocenie nieprawidłowości krwawień macicznych jest ocena cytologiczna i histologiczna próbek pobranych z jamy macicy [2].

Leczenie

Wybór leczenia nieprawidłowych krwawień macicznych zależy od ich przyczyny.

Sposób postępowania terapeutycznego niejednokrotnie jest uwarunkowany nasileniem krwawienia. Obfite krwawienia maciczne wymagają wyrównywania niestabilności hemodynamicznych w sposób typowy dla leczenia tego rodzaju stanów zagrożenia życia. W przypadku ostrego krwawienia z dróg rodnych postępowaniem z wyboru jest wyżeczkowanie jamy macicy, będące zabiegiem leczniczo-diagnostycznym, szczególnie ważnym przy podejrzeniu zmian rozrostowych [2]. Prawidłowym postępowaniem farmakologicznym w opanowaniu ostrego krwawienia jest podanie wysokiej dawki estrogenów w celu uzyskania szybkiej proliferacji nabłonka i zwiększenia wytwarzania czynników krzepnięcia [3].

Przypadki krwawień przewlekłych pozwalają na dokładniejsze określenie przyczyny krwawienia, a tym samym wybór sposobu leczenia. W farmakologicznym leczeniu przewlekłych nieprawidłowych krwawień macicznych zastosowanie znalazły:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne, które zmniejszają utratę krwi miesięczkowej o 20–30%, dają dodatkowe

korzyści w przypadku leczenia bolesnego miesiączkowania i są skuteczniejsze w przypadku leczenia DUB w cyklach owulacyjnych,

- doustna antykoncepcja, która przy zastosowaniu dawki 50 µg ethinyloestradolu redukuje utratę krwi o 50%, a obserwacje kliniczne w przypadku preparatów niskodawkowych (≤ 35 µg etynyloestradolu) wskazują na podobne korzyści terapeutyczne,
- progestageny, stosowane przede wszystkim w leczeniu DUB z cyklami bezowulacyjnymi, jako substytucja drugiej fazy cyklu,
- leki antyfibrynolityczne, które są stosowane w leczeniu różnych krwotoków – kwas traneksamowy zapobiega aktywacji plazminogenu, co skutkuje zmniejszeniem utraty krwi w *menorrhagia* o ok. 50%,
- agoniści GnRH i danazol, których skuteczność w leczeniu nieprawidłowych krwawień jest wysoka, jednak działania uboczne ograniczają powszechność ich stosowania [2, 3, 14, 20, 21].

W przypadku braku poprawy po leczeniu zachowawczym, w odwodzie pozostaje leczenie operacyjne. Dla wielu pacjentek jest to ostateczność, jednak wg różnych źródeł literaturowych rocznie w samych Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej z powodu czynnościowych krwawień macicznych wykonywanych jest 25–290 tys. histerektomii [10, 22].

Obecnie, oprócz wymienionego wyżej wyżeczkowania jamy macicy i leczenia radykalnego w postaci wyjęcia macicy, od przeszło 20 lat coraz powszechniej stosowane są techniki endoskopowe – laparoscopia i histeroskopia [23, 24]. Techniki laparoskopowe w operacjach związanych z usunięciem macicy obniżyły chorobowość oraz koszty tych procedur, natomiast wprowadzenie histeroskopowej ablacji lub resekcji błony śluzowej zredukowało czas operacji, długość hospitalizacji oraz czas powrotu do zdrowia [22, 24]. W celu zminimalizowania ryzyka zabiegu endoskopowej ablacji endometrium oraz zwiększenia jego efektywności, w przypadku pacjentek z czynnościowymi krwawieniami lub mięśniakami podśluzówkowymi można stosować przedoperacyjne przygotowanie farmakologiczne w postaci analogów GnRH lub danazolu. Podanie tych leków zmniejsza waskularyzację zmian i ścieńcza błonę śluzową, obniżając tym samym ryzyko powikłań pod postacią niewydolności krążenia z obrzękiem płuc i/lub mózgu na skutek dostania się do krwiobiegu koloidowych płynów używanych w trakcie histeroskopii [24].

Ocena odległych efektów leczenia oszczędzającego pokazuje, że w grupie pacjentek po ablacji endometrium ryzyko konieczności podjęcia leczenia operacyjnego w przyszłości jest zwiększone, jednak 76% z nich unika histerektomii [24].

Przedstawione wyżej zagadnienia związane z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi są jedynie skróto- wym omówieniem tego istotnego problemu ginekologicznego.

Piśmiennictwo

1. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 2006; 27: 17-46.
2. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician* 2004; 69: 1915-26.
3. Ely JW, Kennedy CM, Clark EC, Bowdler NC. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 590-602.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999.
5. Livingstone M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 60-7.
6. Goodman A. Abnormal genital tract bleeding. *Clin Cornerstone* 2000; 3: 25-35.
7. Oriel KA, Schrage S. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1371-80.
8. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 493-504.
9. Schrage S. Abnormal uterine bleeding associated with hormonal contraception. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2073-80.
10. Chen BH, Giudice LC. Dysfunctional uterine bleeding. *West J Med* 1998; 169: 280-4.
11. Farrell E. Dysfunctional uterine bleeding. *Aust Fam Physician* 2004; 33: 906-8.
12. Shapley M, Jordan J, Croft PR. A systematic review of postcoital bleeding and risk of cervical cancer. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 453-60.
13. Fraser IS, McCarron G, Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 788-93.
14. Prentice A. Fortnightly review. Medical management of menorrhagia. *BMJ* 1999; 319: 1343-5.
15. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (3 Pt 2): 766-9.
16. Long CA. Evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (3 Pt 2): 784-6.
17. Williams PL, Laifer-Narin SL, Ragavendra N. US of abnormal uterine bleeding. *Radiographics* 2003; 23: 703-18.
18. Weigel M, Friese K, Strittmatter HJ, Melchert F. Measuring the thickness-is that all we have to do for sonographic assessment of endometrium in postmenopausal women? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 97-102.
19. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium >5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 157-62.
20. Chuong CJ, Brenner PF. Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (3 Pt 2): 787-92.
21. Reddish S. Dysmenorrhoea. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 842-9.
22. Brooks PG, Clouse J, Morris LS. Hysterectomy vs. resectoscopic endometrial ablation for the control of abnormal uterine bleeding. A cost-comparative study. *J Reprod Med* 1994; 39: 755-60.
23. Magos AL. Management of menorrhagia. *BMJ* 1990; 300: 1537-8.
24. Abbott JA, Garry R. The surgical management of menorrhagia. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 68-78.

Prawidłowe odpowiedzi
do *Testowego Programu Edukacyjnego* dotyczącego nieprawidłowych krwawień
z macicy, zamieszczonego w numerze 3/2007 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1a; 2c; 3d; 4a; 5b; 6c; 7c; 8a; 9c; 10b; 11a; 12d