

Дисфункционални маточни кръвотечения

Вносител

Проф.Атанас Щерев, САГБАЛ „ д-р Щерев“

Авторски текст

Основна специалност :

Акушерство и гинекология

Допълнителни специалности :

Ендокринология

Ключови думи :

ДМК /дисфункционални маточни кръвотечения/, стероидни хормони,ХХЯ ос /хипоталамо хипофизарно яйчникова ос/

Нормален менструален цикъл наричаме кръвотеченията, които са с периодичност средно 28 дни +/-7 дни, т.е. между 21 и 35 дни, с продължителност средно 5 дни +/-2 дни, т.е. между 3 и 7 дни. Аменореята или липсата на менструално кръвотечение определяме като симптоматично-първична аменорея, когато жената никога не е имала менструално кръвотечение. Хронологично вторична аменорея е тогава, когато менструално кръвотечение липсва повече от 3 месеца. Дисфункционалните маточни кръвотечения се дължат на нарушена регулация на хипоталамо-хипофизарно-яйчниковата ос. Видовете дисфункционални кръвотечения са комбинация от липса на менструален цикъл /аменорея/, по-рядък или по-чест менструален цикъл или кръвотечения с по-силен интензитет. По-чести са по-обилните и много често редуващи се кръвотечения с аменорея. Менструалните кръвотечения с интервал повече от 35 дни до 2-3 месеца наричаме олигоменорея или рароменорея, или оксоменорея, или спаноменорея.

Когато е налице по-оскъдно менструално кръвотечение, тогава названието е хипоменорея. Същинските обилни кръвотечения са хиперменорея, т.е. кръвотечения с голям интензитет, или менорагия – продължителни и обилни кръвотечения, но с цикличен характер. Метрорагия наричаме профузни маточни кръвотечения без каквато и да е цикличност. Криптоменорея е състояние на хематометра или хематоколпус. Тогава, когато кръвотеченията са по-кратки от 21 дни, ги наричаме полименорея или пройоменорея, или епименорея.

Дисменорея е термин, който се използва за болезнена менструация, но по-скоро той трябва да се употребява за всяко менструално кръвотечение, което е с някакво отклонение от физиологичното нормално менструално кръвотечение. Болезнената менструация е коректно да се обозначава като алгоменорея.

Кръвотеченията могат да бъдат с различен характер и причини в различни възрастови групи при жената. Така например в неонатална и детска, възраст кръвотеченията се дължат на хормонална криза на новороденото или пубертас прекокс.. В пубертета между 8 и 18-годишна възраст най-чести са ановулаторните кръвотечения. В репродуктивна възраст при циклолабилна регулация на овариалната функция дисфункционалните кръвотечения могат да се дължат на промяна на

местонахождението (от средиземноморски към континентален климат), на стрес, ендокринни заболявания, като субклиничен хипотироидизъм и др., поради преплитане на нормалната хормонална регулация на прицелните жлези от хипоталамуса и предната хипофиза, на общи остри и хронични заболявания на организма. В климактерична възраст, между 40 и 65 години, кръвотеченията се дължат най-често в пременопаузалния климактериум на ановулаторни кръвотечения поради физиологичния в тази възраст хиполутеинизъм. В постменопаузата – на драстичното намаление на естрогенното производство и променените съотношения естрогени-андрогени. В сенилна възраст е трудно да говорим за дисфункционални маточни кръвотечения.

Важно е да се отбележи, че за да се направи заключение- дисфункционално маточно кръвотечение, трябва да се изключат преди всичко редица заболявания. Преди изключването на такива заболявания е груба грешка да се поставя диагнозата дисфункционални маточни кръвотечения. Заболяванията, които трябва да се изключат, преди да се диагностира дисфункционално маточно кръвотечение, са:

- Злокачествени заболявания на portio vaginalis colli uteri , на ендометриума, миометриума, маточните тръби или яйчниците двустранно;
- Доброкачествени заболявания на миометриума – миоматозна болест, ендометриоза, доброкачествени кисти и тумори на яйчниците
- Инфекциозни заболявания на влагалището, ендометриума, маточните тръби и яйчниците
- Общи заболявания на кръвосъсирването
- Ятрогенно предизвиквани кръвотечения от храни и медикаменти
- Други общи и хронични заболявания
- Разстроена, вътрематочна, извънматочна, гроздовидна бременност и др.

Трябва да се има предвид, че в клиничната медицина условията, при които възниква едно заболяване, рядко са точно, както се описват в една класификация. Така например възпалителните заболявания в малкия таз много често са причина за съчетаване с дисфункционални маточни кръвотечения. Една фоликуларна киста също може да е с клинична проява на разстроена стероидогенеза и в резултат - кръвотечения.

Злокачествени заболявания

Злокачествените заболявания на маточната шийка и ендометриума в зряла възраст се диагностицират чрез онкоцитонамазка и колпоскопия, при необходимост с прицелна биопсия. В климактерична и менопаузална възраст диагнозата се поставя чрез онкоцитонамазка и *Abrasio probatoria separata* или при оглед чрез хистероскопия с прицелна биопсия.

Злокачествените заболявания на маточната мускулатура (сарком) се поставят с ултразвукова диагностика, ЯМР и КАТ, а също така с лапаротомия с хистологично изследване на оперативния препарат. Злокачествените заболявания на маточните тръби и яйчниците се диагностицират с ултразвукова диагностика, ЯМР и КАТ. Туморните маркери СА 125, HE4 и др. не са надежден инструмент за разпознаване на злокачествени заболявания, въпреки широкото им използване.

Доброкачествени заболявания на маточната лигавица – полипи или субмукозни миомни възли, диагнозата се прави с вагинална сонография и образуванията се отстраняват чрез оперативна хистероскопия. Големите интрамурални и субсерозни миомни възли се диагностицират чрез вагинална сонография, ЯМР и се отстраняват най-

често лапароскопски. Лекостепенна дисплазия на маточната шийка се установява чрез цитологично изследване и колпоскопия. Доброкачествените яйчникови кисти, дермоидни кисти, фоликуларни и серозни кисти се диагностицират с ултразвук, ЯМР и КАТ, с абластична лапароскопия с хистологично изследване. Аденомиозата или маточната ендометриоза не е типична причина за маточни кръвотечения, но също трябва да се вземе предвид като нокса.

Възпалителните заболявания в малкия таз (тазова възпалителна болест) обикновено асцендират от възпалителни процеси на влагалището краниално и в дълбочина на тъканите и това води до дисфункционални кръвотечения и постепенно унищожаване на яйчниковия паренхим с преждевременно яйчничково отпадане в репродуктивна възраст, клинично проявяващо се с аменореи, но не рядко придружено от профузни кръвотечения. Диагнозата се поставя с изследване на кръвна картина, СУЕ, CRP, ултразвукова диагностика, диагностична лапароскопия с биопсия и бактериологично изследване с антибиотикограма. Възпалителните заболявания в малкия таз се дължат и започват най-често като вулвовагинит с бактериални причинители, гъбички, най-често *Candida albicans*, паразити като *Trichomonas vaginalis*. Диагнозата се поставя от анамнезата, оглед със спекулум, бактериологично изследване и търсене на причинителя. Ендометрит и ендомиометрит най-често се извяват след неуспешна бременност или раждане, вътрематочни манипулации или усложнения на вулвовагинит. Диагнозата се поставя от анамнезата, оглед със спекулум на *portio vaginalis coli uteri*, бимануална палпация и ултразвукова диагностика. Салпингоофорит най-често се дължи на прекарана сексуално трансмисивна инфекция, аборти по желание, вътрематочни манипулации. Диагнозата се поставя от анамнестичните данни, локалния статус, инструментални изследвания. При пелвиоперитонита клиничната картина е достатъчно типична за поставяне на диагнозата.

Проблеми с кръвосъсирването

Обикновено кръвотечението от такова естествено се проявява още в детска възраст и има анамнестични данни за петехии по кожата, лигавиците, кръвотечение от носа и т.н. Диагнозата се поставя с изследване на лабораторния хемостазиологичен статус и консултация с хематолог, ако не е поставена до този момент диагнозата и първичната проява са менструалните аномалии. Трябва да имаме предвид, че много кръвни заболявания (анемии) могат да бъдат не първично заболяване, а последица от дисфункционалните маточни кръвотечения. Сред най-честите кръвни заболявания е болестта на фон Вилебрандт.

Други причини

Ятрогенните кръвотечения се проявяват при неправилно приложение на хормонални препарати, които предизвикват разстройство в регулацията на хипоталамо-хипофизарно-яйчниковата ос. Липсата на контрол върху хранителни продукти от животински произход (прилагане нерегламентирано на хормони върху животни) могат да бъдат причина за дисфункционални маточни кръвотечения. Т. нар. ксеноестрогени (изпарения от асфалт, газове от ауспуси на автомобили) могат да повлияят също финната регулация на хипоталамо-хипофизарно-яйчниковата ос.

Когато е налице продължително или тежко общо заболяване каквито са заболяванията диабет, туберкулоза, автоимунни заболявания също е възможно нарушение на регулацията на оста и оттам – дисфункционални маточни кръвотечения. Винаги при маточни кръвотечения трябва да се изключи извънматочна или вътрематочна бременност чрез hCG изследване и ултразвукова диагностика. Отхвърлянето на

изброените причини за маточни кръвотечения е ключово условие, за да приемем диагнозата дисфункционално маточно кръвотечение.

Регулацията на хипоталамо-хипофизарно-яйчниковата ос не винаги е стабилна, както наблюдаваме при около 10-15% от популацията жени в репродуктивна възраст. Около 70-80% от жените имат циклолабилен тип регулация на овариалната функция, която се влияе от стрес, възпалителни заболявания, храни, наднормено тегло, климатични промени и др. Както беше отбелязано, дисфункционалните маточни кръвотечения често настъпват под различни форми – от зацапващо кръвотечение до профузни метрорагии, и се комбинират нерядко с хронично вторична аменорея. Първата задача при дисфункционално маточно кръвотечение е да се изясни нивото на нарушение и неговият тип – хипер- или хипооваризъм. Най-напред се пристъпва към спиране на кървенето с хормонални препарати, съдържащи естрогени или естрогени с прогестерон, или естрогени с прогестерон и андрогени в зависимост от характера на кръвотечението и възрастта; на второ място, медикаменти, контрахиращи маточната мускулатура; трето, антифибринолитици, подпомагащи коагулацията, и при необходимост – антибиотици. При невъзможност за спиране на кръвотечението с горните средства или обилно кръвотечение се прави *Abrasio probatoria separata* с хистологично изследване с диагностична и терапевтична цел. При овладяване на кръвотеченията се започват изследвания за установяване на това менструалните цикли дали са овулаторни или ановулаторни.

Кръвотеченията могат да се дължат на хипероваризъм или повишена хормонална продукция от яйчниците, или хипооваризъм – намалена хормонална яйчникова дейност. От своя страна, хипероваризмът може да се дължи на хиперестренизъм или хиперандрогенизъм. Хипооваризмът има клинични прояви най-често като хиполутеинизъм или ановулация. Тук е мястото да напомним, че ежемесечните кръвотечения, предшествени от овулация, наричаме *Menstruatio* или *Menses* / за разлика от *Mensis* – месец/, а ановулаторните ежемесечни кръвотечения – *Pseudomenstruatio*. Друг вид хипооваризъм е хипоестренизъм. От друга страна, нарушенията на регулацията на хипоталамо-хипофизарно-яйчниковата ос могат да се дължат на болестни процеси на яйчниците -първо ниво, в предната хипофиза – второ ниво, и най-често в хипоталамичната секреция – трето ниво. Ановулаторните цикли или хиполутеинизъм във втората половина на менструалния цикъл се установяват с базална температура, която е монофазна, ултразвуков преглед в 11-13 ден от менструацията с липса на доминантен фоликул , ултразвук в 20-24 ден на цикъла с липса на секреторни промени в лигавицата, а също така с изследване на прогестерон в 20-24 ден на цикъла, който при нормални обстоятелства трябва да бъде 15 ng/ml или 38 pmol/l или повече. Липсата на овулация, от своя страна, може да се дължи на изчерпан яйчников резерв, второ, на хронични възпалителни процеси в малкия таз, трето, оперативни интервенции в малкия таз. Във всички тези случаи диагнозата е първичен яйчников хипооваризъм. Хипероваризмът се дължи най-често на хормонално активни яйчникови тумори и също се манифестира с аменореи и кръвотечения, които разгледахме по-горе.

Вторичният хипооваризъм в следствие на заболяване на предната хипофиза е рядко заболяване и почти казуистика. Диагнозата се поставя с ниските стойности на ФСХ и ЛХ, кръвотеченията спират при терапия с гонадотропни хормони. Нерядка причина за аменорея последвана от нерегулярни кръвотечения е хиперпролактинемията. Нормалното ниво на пролактина е от абсолютна нужда за нормалния менструален цикъл и стойностите на пролактина физиологично са между 8 и 12 ng/ml. Трябва да се

има предвид, че рядко при нормален пролактин може да има хиперпролактинемия с клинична изява кръвотечение или аменорея, или увеличен пролактин с нормален менструален цикъл. Това зависи основно от съотношението на фракциите на пролактина, *little* пролактин, *big* пролактин и *big-big* пролактин при съответните пациенти. Изследването за хиперпролактинемия се прави с тест с Parlodel или бромокриптин 2.5 мг таблетка сутрин на гладно след 8-часов сън. Два часа преди изследването се поставя във вена на пациентката абокат, защото Prolactin е стресов хормон. Взема се кръвна проба на -15 и 0 минута. След това се приема таблетка Parlodel и отново изследване на Prolactin на втори и на четвърти час след приемането на таблетката.

Най-честа причина за дисфункционалните маточни кръвотечения е третичният хипооваризъм или хипоталамичният хипооваризъм. LH-RH тестът е добра диагностична възможност, която ни показва екстремна реакция при синдрома на поликистичните яйчници, но диагностичните търсения обикновено започват с диагноза *ex juvantibus* – терапия с Clomid или Letrozol (ароматазен инхибитор) води до възстановяване на овулацията и преустановяване на дисфункционалните маточни кръвотечения. При PCO s-me, който вероятно е хетерогенно заболяване, стимулирането на овулацията с антиестрогени или ароматазни инхибитори 3 до 9 месеца, последвани от контрацептиви или препарат, съдържащ Ciproteron acetat, в продължение на 2-3 месеца е доброто поведение. Проблем при това лечение при млади жени е, че допускането на нежелана бременност компрометира терапията и влошава състоянието, затова пациентите трябва да бъдат настойчиво информирани за такова усложнение. При липса на успех с антиестрогени и ароматазни инхибитори за възстановяване на овулацията и при желание за бременност се прилагат по различни схеми гонадотропни хормони – ФСХ и ЛХ препарати за освобождаване на овулацията.

Нарушенията на регулацията на хипоталамо-хипофизарно-яйчниковата ос доказваме с изследване на нивата на тропните хормони и стероидните хормони, и сравнение с нормите в различни фази на менструалния цикъл. Така например, при първичен хипооваризъм има силно увеличение на нивата на ЛХ и особено на ФСХ хормона в ранната фоликуларна фаза. При хипофизарен хипооваризъм силно намаление на ФСХ и ЛХ нивата, а при овариален хиперандрогенизъм – увеличено съотношение повече от 2.5 пъти на ЛХ спрямо ФСХ. На второ място, нарушенията се доказват с тестове за нарушение на дейността на хипоталамо-хипофизарно-яйчниковата ос:

- Прогестеронов тест – 7 до 10 дн с ретропрогестерон 2 по 1 таблетка във втората половина на цикъла с добър резултат показва добро естрогенно ниво и вероятност за ефективно повлияване на болестния процес
- Кломифен цитрат – по 1 таблетка от 50 микрограма 5 до 9 ден на цикъла е с добър ефект при нарушена регулация с трето хипоталамично ниво
- Положителен ЛХ-РХ тест с изследване на ФСХ и ЛХ на -15 и 0 мин., приложение на 25 мкг LH- RH и отново изследване на ФСХ и ЛХ на 30 и 60 мин изключва вторичен хипооваризъм и насочва за третичен /хипоталамичен /такъв.
- Положителен тест с гонадотропни хормони 7 до 10 дни по 75 единици ФСХ с проследяване на фоликулогенезата, последвано от 5000 единици HCG и овулация изключва първичен хипооваризъм

Терапията на тези отклонения е съобразно отклоненията в нивата на нарушения на регулацията на хипоталамо-хипофизарно-яйчниковата ос. При терапия се съобразяваме в коя възрастова група е пациентката и в репродуктивна възраст желае ли бременност или не. Трябва да се припомни, че дисфункционални маточни кръвотечения могат да

възникнат и в други случаи, като РСО s-ме, хипер- и хипотироидизъм, неправилно използване на орални контрацептиви, анемии, хронични чернодробни заболявания, хронична бъбречна недостатъчност.

Книгопис:

1/ Khrouf M, Terras K. Diagnosis and management of formerly called "dysfunctional uterine bleeding" according to PALM-COEIN FIGO classification and the new guidelines. *J Obstet Gynaecol India*. 2014 Dec. 64 (6):388-93. [Medline].

2/ [Guideline] James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul. 201(1):12.e1-8. [Medline].

3/ Bennett AR, Gray SH. What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Aug. 26 (4):413-9. [Medline].

4/ Rezk M, Masood A, Dawood R. Perimenopausal bleeding: Patterns, pathology, response to progestins and clinical outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2015 Jul. 35 (5):517-21. [Medline].

5/ Deligeoroglou EK, Creatsas GK. Dysfunctional uterine bleeding as an early sign of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Minerva Ginecol*. 2015 Aug. 67 (4):375-81. [Medline].

6/ Maslyanskaya S, Talib HJ, Northridge JL, Jacobs AM, Coble C, Coupey SM. Polycystic Ovary Syndrome: An Under-recognized Cause of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents Admitted to a Children's Hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Jun. 30 (3):349-355. [Medline].

7/ Roach L. Uterine Bleeding: ACOG Updates Guidelines. Medscape Medical News. Jun 21 2013. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/806735>. Accessed: July 10, 2013.

8/ Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2013 Jul. 122 (1):176-85. [Medline].

9/ Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12. 9:CD001895. [Medline].

10/ Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ*. 2011 Apr 21. 342:d2151. [Medline]. [Full Text].

11/ Jain S, Vaid NB, Narang Y, Suneja A, Guleria K. A Randomised Controlled Trial Comparing the Efficacy and Side-Effects of Intravaginal Ring (Nuvaring®) With Combined Oral Hormonal Preparation in Dysfunctional Uterine Bleeding. *J Clin Diagn Res*. 2016 Mar. 10 (3):QC21-4. [Medline]. [Full Text].

12/ Teichmann A, Apter D, Emerich J, Greven K, Klasa-Mazurkiewicz D, Melis GB, et al. Continuous, daily levonorgestrel/ethinyl estradiol vs. 21-day, cyclic levonorgestrel/ethinyl estradiol: efficacy, safety and bleeding in a randomized, open-label trial. *Contraception*. 2009 Dec. 80(6):504-11. [[Medline](#)].

13/ Hokenstad AN, El-Nashar SA, Khan Z, Hopkins MR, Famuyide AO. Endometrial ablation in women with abnormal uterine bleeding related to ovulatory dysfunction: a cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Nov-Dec. 22 (7):1225-30. [[Medline](#)].

14/ Vitagliano A, Bertin M, Conte L, et al. Thermal balloon ablation versus transcervical endometrial resection: evaluation of postoperative pelvic pain in women treated for dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014. 41(4):405-8. [[Medline](#)].

15/ Athanatos D, Pados G, Venetis CA, et al. Novasure impedance control system versus microwave endometrial ablation for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015. 42 (3):347-51. [[Medline](#)].

16/ Davis E, Spartzak PB. Abnormal Uterine Bleeding (Dysfunctional Uterine Bleeding). *StatPearls [Internet]*. 2018 Jan. [[Medline](#)]. [[Full Text](#)].

17/ Dickerson KE, Menon NM, Zia A. Abnormal Uterine Bleeding in Young Women with Blood Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Jun. 65 (3):543-560. [[Medline](#)].

18/ Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum. Reprod*. 2007 Mar;22(3):635-43. [[PubMed](#)]

19/ Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS., FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Dec;143(3):393-408. [[PubMed](#)]

20/ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2013 Apr;121(4):891-6. [[PubMed](#)]

21/ Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007 May-Jun;10(3):183-94. [[PubMed](#)]

22/ Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jul;34:54-65. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

23/ Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Br. Med. Bull*. 2017 Sep 01;123(1):103-114. [[PubMed](#)]

24/ Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul;120(1):197-206. [[PubMed](#)]

25/ FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age.

Munro MG¹, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders.

Author information Department of Obstetrics and Gynecology, University of California, Los Angeles, USA. mmunro@ucla.edu

