

# Роль лабораторних досліджень у діагностиці причин аномальних маткових кровотеч

О.А. Бурка<sup>1,3</sup>, Т.М. Тутченко<sup>2,3</sup>, А.В. Шумицький<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ», м. Київ

<sup>3</sup>МЛ ДІЛА, м. Київ

У статті представлений аналіз даних перегляду класифікаційної системи аномальних маткових кровотеч (АМК), здійсненого FIGO у 2018 році. Відповідно до цієї класифікаційної системи виділяють 9 груп етіологічних факторів АМК, розділених на 2 категорії: переважно структурні (поліп, аденоміоз, міома матки, злоякісні процеси) і переважно функціональні (коагулопатія, овуляторна дисфункція, ендометріальна патологія, некласифіковані причини). При цьому характерно переважання тих чи інших причин у різні вікові періоди життя жінок, часто спостерігається поєднання декількох причин. Детально розглянуті сучасні можливості лабораторної діагностики овуляторних дисфункцій, а також патології ендометрія, зокрема хронічного ендометриту – часто недооціненої причини АМК.

**Ключові слова:** аномальні маткові кровотечі; овуляторна дисфункція; хронічний ендометрит; імуністехімія; CD138; інфекції, що передаються статевим шляхом.

Більше 30% жінок протягом життя стикаються з проблемою маткових кровотеч. Це одна з основних причин звернення по медичну допомогу жінок різних (від періоду пубертату до перименопаузи) вікових груп (мал. 1).

Маткові кровотечі – вагомий чинник порушення фізичного, психічного та соціального благополуччя жінки.

У 2011 році робочою групою з порушень менструального циклу Міжнародної федерації гінекологів і акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) розроблені нові підходи до термінології, пов'язаної з аномальними матковими кровотечами (АМК) [1].

Запропонована нова номенклатура АМК була спрямована на спрощення опису клінічної картини і заміщення таких амбівалентних термінів, як «менорагія», «метрорагія», «поліменорея» і «дисфункціональні маткові кровотечі», на такі, що точно відображають їхню суть [1].

У 2018 році FIGO здійснила перегляд класифікації АМК з доповненнями і уточненнями [2].

**Аномальна маткова кровотеча (АМК)** – узагальнювальне поняття для будь-якого відхилення менструального циклу від норми, що включає зміни регулярності і частоти менструацій, тривалості кровотечі або кількості крові, що втрачається [1]. До АМК не належать кровотечі з шийки матки і піхви, кровотечі, пов'язані з вагітністю.

АМК у 30% жінок протягом життя



Основна причина звернень і хірургічних втручань

Мал. 1. Поширеність аномальних маткових кровотеч (АМК)

**Тяжка (рясна) менструальна кровотеча (ТМК)** є найбільш поширеною скаргою при АМК. Її визначають як «надмірну менструальну крововтрату, що порушує фізичний стан, соціальні, емоційні та/або матеріальні умови життя жінки. Даний симптом може бути ізольованим або поєднуватися з іншими» [1]. У частини жінок з ТМК відсутні будь-які типові причини (міома, овуляторна дисфункція тощо). Було встановлено, що у таких випадках збільшена крововтрата під час менструації є наслідком особливості утворення простагландинів у міо- та ендометрії. Розроблені рекомендації спеціально для цієї категорії жінок [3].

**Хронічна АМК** – аномальна за обсягом, регулярністю та/або частотою маткова кровотеча, яка спостерігається протягом більшості з останніх 6 міс.

**Гостра АМК** є епізодом настільки рясної кровотечі, що вимагає термінового втручання лікаря з метою запобігання подальшій крововтраті. Гостра АМК може виникнути на тлі існуючої хронічної АМК або з'явитися вперше [1].

За оновленою класифікаційною системою FIGO 2018 тривалість нормального менструального циклу становить від 24 до 38 днів, а тривалість менструальної кровотечі  $\leq 8$  днів. Варіабельність тривалості міжменструального періоду при регулярних менструаціях становить не більше 7–9 днів в залежності від віку.

Окрім уніфікованої термінології (FIGO system1), у 2011 році була створена, а у 2018 році модифікована класифікаційна система АМК, яка враховує можливі взаємопов'язані причини кровотеч у кожному окремо взятому клінічному випадку (FIGO system2 – PALM-COEIN). У цій класифікаційній системі представлено 9 основних категорій:

**P** – polyp (поліп),  
**A** – adenomyosis (аденоміоз),  
**L** – leiomyoma (лейоміома),  
**M** – malignancy (злоякісні процеси),

**C** – coagulopathy (коагулопатія),  
**O** – ovulatory dysfunction (овуляторна дисфункція),  
**E** – endometrial (ендометріальна патологія),  
**I** – iatrogenic (ятрогенні причини),  
**N** – not otherwise classified (некласифіковані причини).

За першими літерами латинських назв цих категорій створена назва класифікації та мнемонічний прийом: PALM-COEIN (PALM – долоня, COEIN – співзвучно «монета»).



Передбачається можливість співіснування декількох етіологічних факторів АМК: наприклад, міоми матки, поліпа ендометрія і овуляторної дисфункції.

У цілому компоненти групи PALM належать до *структурних причин*, які можуть бути оцінені за допомогою методів візуалізації та/або патогістології. Група категорій COEIN включає причини, не пов'язані зі структурною патологією, тобто *функціонального характеру*, для діагностики яких необхідні здебільшого лабораторні дослідження.

Користуватись класифікацією PALM-COEIN необхідно виключно з огляду на клінічну ситуацію.

Для різних вікових груп характерно переважання тих чи інших причин. Так, у *дівчат-нідлітків* провідними причина-

Основні методи діагностики хронічних АМК

Категорії класифікації PALM-COEIN, FIGO 2018		Основні діагностичні методи	
P-polyp (поліп)		УЗД, соногістерографія, гістероскопія, ПГД	Всім жінкам з хронічними АМК – визначення дефіциту заліза ▪ залізо ▪ трансферин ▪ насичення трансферину залізом
A-adenomyosis (аденоміоз)		УЗД, гістероскопія	
L-leiomyoma (лейоміома)		УЗД, соногістерографія, гістероскопія	
M-malignancy (малігнізація)		УЗД, гістероскопія, ПГД	
C-coagulopathy (коагулопатія)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка клінічних факторів (табл.2)</li> <li>За наявності анамнестичних/клінічних ознак коагулопатії – дообстеження за участі гематолога</li> </ul>	
O-ovulatory dysfunction (овуляторна дисфункція)		Гормональне обстеження для діагностики: <ul style="list-style-type: none"> <li>СПКЯ (мал.2)</li> <li>Гіперпролактинемії (мал.2)</li> <li>Тиреоїдної дисфункції (мал. 2)</li> <li>Гіпо- та гіпергонадотропної дисфункції (мал.2)</li> </ul>	
E-endometrial (ендометріальні порушення)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Діагностика гіперплазії ендометрія (УЗД, гістероскопія, ПГД)</li> <li>Діагностика хронічного ендометриту (ПГД, імуногістохімія, мікробіологічне дослідження) (мал.3)</li> </ul>	
I-iatrogenic (ятрогенні)		Наприклад коагулограма на автоматичному аналізаторі при постійному прийомі антикоагулянтів пацієнтками з імплантатами включаючи кардіостимулятори	
N-not otherwise classified (некласифіковані)		-	

ми АМК є порушення овуляції різної етіології (фізіологічна як етап становлення репродуктивної функції, чутливість до стресових впливів та коливань маси тіла). Також маткові кровотечі при регулярному циклі, починаючи з менархе, є показанням для обстеження на коагулопатії (табл. 2). У той самий час структурні причини спостерігаються в підлітковому віці досить рідко і полягають в аномаліях розвитку матки [4].

Найбільш частими причинами АМК у репродуктивному віці є аденоміоз, міома матки, які нерідко поєднуються з транзитними порушеннями овуляції. Найпоширенішою причиною хронічної ановуляції у репродуктивному віці є СПКЯ[5].

У пізньому репродуктивному віці і перименопаузі на перше місце виходять структурні та ендометріальні причини АМК, зокрема, гіперплазія ендометрія, яка є наслідком хронічної ановуляції й інсулінорезистентності у репродуктивному віці [5]. Продовжують зберігати свою актуальність міоми матки й аденоміоз [1, 2]. Зазначені поширені патології можуть поєднуватись з інтермітуючими порушеннями овуляції та іншими некласифікованими причинами.

Причини АМК із категорії COEIN (зокрема, порушення овуляції при СПКЯ, метаболічному синдромі, неадекватні впливи гормональних препаратів та, можливо, хронічний

ендометрит) призводять у більш старшому віці до розвитку гіперплазії і раку ендометрія – причин з категорії PALM.

**Діагностика порушень овуляції як причини АМК у жінок репродуктивного віку**

Досить надійною діагностичною ознакою ановуляції є порушення менструального циклу. Причини оліго- та ановуляції у жінок репродуктивного віку є різними, об'єм лабораторних обстежень залежить від клінічних даних. Найпоширенішою (від 6 до 15% у популяції залежно від діагностичних критеріїв) ендокринопатією, що супроводжується оліго- та ановуляцією, є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [5, 6]. СПКЯ все ще є діагнозом виключення, що вимагає ретельної диференціальної діагностики з усіма іншими можливими причинами ановуляції і гіперандрогенії. Поширеними причинами ановуляції можуть бути також тиреоїдна дисфункція та пов'язана чи не пов'язана з нею гіперпролактинемія.

Гіпоталамічний (стресовий) аменореї часто передують періоди олігоовуляції і гіпоестрогенних АМК як її наслідку.

Аналогічним чином аменореї на тлі передчасного виснаження оваріального резерву (передчасна яєчникова недостатність) та при менопаузі часто передують досить тривалі періоди оліго- та ановуляції, які супроводжуються АМК.

Лабораторні дослідження для діагностики вище згаданих патологій представлені на мал. 2.

**Патологія ендометрія як причина АМК**

Патологія ендометрія посідає чільне місце серед причин АМК у жінок репродуктивного і перименопаузального віку. Вона часто поєднується з іншими структурними і функціональними причинами (міома матки, порушення овуляції).

Недооцінювання ендометріального фактора, особливо хронічного ендометриту, як причини АМК часто призводить до низької ефективності лікування (персистенція кровотеч після видалення вузлів, корекції функції яєчників або медикamentозного лікування аденоміозу).

Діагностика патології ендометрія складається із візуальних методів (переважно УЗД), гістологічного та імуногістохімічного дослідження за показаннями (мал. 3).

Таблица 2

Оцінка ризику наявності коагулопатії як причини АМК

За наявності наведених нижче факторів жінці показано дообстеження за участю гематолога	
1	Тяжкі менструальні кровотечі, починаючи з менархе
2	Наявність одного з нижче наведених анамнестичних фактів: <ul style="list-style-type: none"> <li>Післяпологова кровотеча</li> <li>Кровотеча під час хірургічного втручання</li> <li>Кровотеча під час стоматологічного втручання</li> </ul>
3	Наявність двох з нижче наведених симптомів: <ul style="list-style-type: none"> <li>Виникнення гематом 1–2 рази на місяць</li> <li>Носові кровотечі 1–2 рази на місяць</li> <li>Часті кровотечі з ясен</li> <li>Сімейний анамнез коагулопатій</li> </ul>

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Синдром полікістозних яєчників	<b>КДЛ 403 «Оцінка СПКЯ»</b> (ФСГ, ЛГ, ДГЕА-с, ІВТ, АМГ, індекс НОМА) <b>КДЛ 406 «Оцінка СПКЯ максі»</b> (Прл, ТТГ, ФСГ, ЛГ, ДГЕА-с, 17-ОНР, андростендіон, ІВТ, АМГ, індекс НОМА)
Гіперпролактинемія	Пролактин, пролактин-молекулярні форми
Тиреоїдна дисфункція	<b>КДЛ 42 «Оцінка аутоімунного статусу ЩЗ»</b> (ТТГ, Т4 вільний, АТПО)
Гіпонадотропна дисфункція (гіпоталамічна/стрессова аменорея)	<b>КДЛ 65 «Оцінка гормональної осі гіпофіз-яєчник»</b> (Прл, ФСГ, ЛГ, Е2)
Гіпернадотропна дисфункція (передчасна яєчникова недостатність, перименопауза)	<b>КДЛ 99 «Оціни репродуктивний вік»</b> (ФСГ, АМГ, інгібін В)
Гіперкортицизм	Кортизол в добовій сечі, кортизол в слині (нічний)

ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; ЛГ – лютеїнізуючий гормон; Прл – пролактин; ТТГ – тиреотропний гормон; ДГЕА-с – дигідроепіандростерону сульфат; 17-ОНР – 17-гідроксипрогестерон; ІВТ – індекс вільного тестостерону; АМГ – антимюллерів гормон; АТПО – антитіла до тиреопероксидази, Е2 – естрадіол

**Для попередження інтерферувального впливу препаратів біотину\* на результат лабораторних досліджень МЛ ДІЛА використовує біотиннезалежні методику імуноаналізу.**

- ✓ \*Вживання біотину (вітамін В7) може значно впливати на результати лабораторних досліджень гормонів.
- ✓ У багатьох лабораторних тест-системах використовується технологія на основі біотину.
- ✓ Оскільки біотин входить до великої кількості вітамінних комплексів та косметичних засобів, майже неможливо виключити наявність його супрафізіологічних концентрацій в організмі будь-якого індивіда.

*У 2017 році Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) США видано рекомендації щодо попередження інтерферувального впливу препаратів біотину на результат лабораторних досліджень.*

**Мал. 2. Пропозиції МЛ ДІЛА у лабораторній діагностиці причин порушення овуляції**



**Мал.3. Лабораторні методи діагностики ендометріальних причин АМК, пропозиції МЛ ДІЛА**

В перегляді класифікаційної системи FIGO 2018 наголошується на необхідності приділення належної уваги запальним процесам ендометрія (хронічний ендометрит) у жінок з АМК [2]. Визнається доцільність діагностики інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), зокрема хламідійної інфекції [7, 8].

Діагностика хронічного ендометриу є предметом наукових досліджень і дискусій, які з відкриттям існування мікробіому порожнини матки виходять на новий рівень [9].

На сьогодні імуногістохімічне дослідження з визначен-

ням білка CD138 вважається «золотим стандартом» діагностики хронічного ендометриу [9].

Сучасні лабораторні методи дозволяють ефективно діагностувати наявність інфекційних агентів у різних біологічних матеріалах, у тому числі у біоптатах ендометрія.

Отже, повне оцінювання всіх можливих етіологічних факторів АМК, яке є єдиним шляхом до ефективного лікування, включає клініко-анамнестичні, візуальні, інструментальні та лабораторні методи обстеження.

### Роль лабораторных исследований в диагностике причин аномальных маточных кровотечений

**О.А. Бурка, Т.Н. Тутченко, А.В. Шумицкий**

В статье представлен анализ данных пересмотра классификационной системы аномальных маточных кровотечений (АМК), осуществленного FIGO в 2019 году. Согласно этой классификационной системе, выделяют 9 групп этиологических факторов АМК, разделенных на 2 категории: преимущественно структурные (полип, аденомиоз, миома матки, злокачественные процессы) и преимущественно функциональные (коагулопатии, овulatory дисфункция, патология эндометрия, неклассифицированные причины). При этом характерно превалирование тех или иных причин в разные возрастные периоды жизни женщин, часто наблюдается сочетание нескольких причин. Детально рассмотрены современные возможности лабораторной диагностики овulatory дисфункций, а также патологии эндометрия, в частности хронического эндометрита – часто недооцененной причины АМК.

**Ключевые слова:** аномальные маточные кровотечения; овulatory дисфункция; хронический эндометрит; иммуногистохимия; CD138; инфекции, передающиеся половым путем.

### The role of laboratory tests in the evaluation of abnormal uterine bleeding causes

**O.A. Burka, T.M. Tutchenko, A.V. Shumytskyi**

The article presents an analysis of data from the revision of the classification system of abnormal uterine bleeding (AUB) carried out by FIGO in 2019. According to this classification system, there are 9 groups of etiological factors of AUB, divided into 2 categories: mainly structural (polyp, adenomyosis, uterine myoma, malignant processes) and mainly functional (coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial pathology, unclassified causes). This is characterized by the prevalence of certain causes in different age periods of the life of women, often a combination of several causes is present.

Contemporary possibilities of laboratory diagnostics of ovulatory dysfunctions, as well as endometrial pathologies, in particular chronic endometritis as often underestimated cause of AUB, are considered in detail.

**Key words:** AUB, ovulatory dysfunction, chronic endometritis, immunohistochemistry, CD138, sexually transmitted diseases.

### Сведения об авторах

**Бурка Ольга Анатольевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, МЛ ДИЛА, 01033, г. Киев, ул. Саксаганского, 67Б. E-mail: olga.burka@dila.com.ua

ORCID: 0000-0003-0133-9885

**Тутченко Татьяна Николаевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМНУ», МЛ ДИЛА, 01033, г. Киев, ул. Саксаганского, 67Б.

ORCID: 0000-0002-3003-3650

**Шумицкий Андрей Владимирович** – МЛ ДИЛА, 01033, г. Киев, ул. Саксаганского, 67Б.

ORCID: 0000-0002-3104-4511

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. (2011). The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril.* 95(7):2204-2208.e3. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028211005097>
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. (2019). Corrigendum to "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 Gynecol Obstet* 143(2018) 393-408.]. *Int J Gynecol Obstet.* 144(2):237-237. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30609040>
- van den Brink MJ, Saaltink AL, Groenhof F, Kollen BJ, Berger MY, Lisman-van Leeuwen Y, et al. (2017). Incidence and treatment of heavy menstrual bleeding in general practice. *Fam Pract.* 34(6):673-678. <http://academic.oup.com/fampra/article/34/6/673/3861727>
- Kolhe S. (2018). Management of abnormal uterine bleeding - focus on ambulatory hysteroscopy. *Int J Womens Health.* 10:127-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29606892>
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 33(9):1602-18. <https://academic.oup.com/humrep/article/33/9/1602/5056069>
- Бурка ОА, Тутченко ТМ. (2019). Modern approaches to diagnostics of hyperandrogenism distributed forms in reproductive aged women. *Reprod Endocrinol.* 0(46):39-45. <http://reproduct-endo.com/article/view/168055>
- Amer M, El-Sokkary M, El-Shokry M, Mohamed H. (2013). The Prevalence of Chlamydia Infection in Patients with Chronic Endometritis. *Ain Shams Med J.* 64(10-12):767-78. <http://platform.almanhal.com/CrossRef/Preview/?ID=2-68926>
- Toth M, Patton DL, Esquenazi B, Shevchuk M, Thaler H, Divon M. (2007). Association Between Chlamydia trachomatis and Abnormal Uterine Bleeding. *Am J Reprod Immunol.* 57(5):361-6. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0897.2007.00481.x>
- Moreno I, Franasiak JM. (2017). Endometrial microbiota—new player in town. *Fertil Steril.* 108(1):32-9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001502821730417X>

Статья поступила в редакцию 22.04.2019