

# Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду: до питань патогенезу і діагностики

О.А. Ковалишин

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення генетичних аспектів патогенезу аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду (АМК ПП) та оцінювання ефективності діагностичних заходів з урахуванням наявності або відсутності мутації гена MTHFR C677T.

**Матеріали та методи.** Шістдесят дівчат з АМК ПП в анамнезі увійшли в основну групу та 30 здорових дівчат без АМК ПП – у контрольну. Основну групу розподілено на три підгрупи: 1-а підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП, які народились від матерів з фізіологічним перебігом вагітності; 2-а підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП, що народились від матерів, вагітність яких ускладнилась преєклампсією; 3-я підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП, які народились від матерів з невиношуванням в анамнезі.

У всіх обстежуваних детально вивчено стан репродуктивної і менструальної функцій з оцінюванням особливостей гормонального статусу, проаналізовано сімейний і спадковий анамнез, виконано ультразвукове дослідження органів малого таза в динаміці менструального циклу. Залежно від тривалості кровотечі і ступеня тяжкості компенсаторних порушень, вираженості анемії у дівчат та їхніх матерів досліджували кров на наявність мутації гена MTHFR C677T і концентрацію гомоцистеїну, оцінено згортання менструальної крові та морфологічний стан ендометрія.

**Результати.** У матерів дівчат з АМК ПП достовірно частіше діагностували ускладнення вагітності (звичне невиношування – 28,0 %, преєклампсія – 25,8 %), ніж у матерів здорових дівчат (14,0 % і 12,2 % відповідно), при цьому у 55,0 % випадків виявляли мутацію гена MTHFR C677T, яка відсутня у матерів здорових дівчат. У більшості дівчат з АМК ПП, народжених від матерів зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі (70,0 %) або преєклампсією (60,0 %), у 7 та 6 разів частіше відповідно виявляли мутацію гена MTHFR C677T порівняно з дівчатами з АМК ПП, які народились від матерів з фізіологічною вагітністю без ускладнень (10,0 %). Мутацію гена MTHFR C677T встановлено у 3,3 % здорових дівчат.

Рівень гомоцистеїну у сироватці крові у дівчат та їхніх матерів з мутацією гена MTHFR C677T становив  $6,0 \pm 1,2$  і  $8,0 \pm 1,0$  мкмоль/л відповідно і достовірно не відрізнявся від показників у дівчат і матерів без даної мутації. Клінічна картина і стан системи гемостазу крові у дівчат з АМК ПП і наявністю мутації гена MTHFR C677T також не мала істотних відмінностей від клінічної картини АМК ПП у дівчат без даної мутації і здорових дівчат. Але у менструальній крові дівчат з АМК ПП і мутацією гена MTHFR C677T гіперфібриноліз був достовірно більш виражений, ніж у менструальній крові здорових дівчат і дівчат з АМК ПП без мутації гена.

**Висновки.** Проведений аналіз наявності мутації гена MTHFR C677T у дівчат з АМК ПП доводить, що мутація даного гена у 6 разів частіше спостерігається у пацієнок, народжених від вагітностей, ускладнених преєклампсією, і у 7 разів частіше у дівчат з АМК ПП, які народились від матерів з невиношуванням в анамнезі, порівняно з тими, які народжені від фізіологічно нормальної вагітності.

**Ключові слова:** аномальна маткова кровотеча, пубертатний вік, менструальний цикл, патогенез, діагностичні критерії, анемія, мутація гена MTHFR, гемостаз, гомоцистеїн.

## Abnormal uterine bleeding during puberty: to the pathogenesis and diagnosis

O.A. Kovalishin

**The objective:** to study the genetic aspects of the pathogenesis of abnormal uterine bleeding during puberty (AUB PP) and to evaluate the effectiveness of diagnostic measures taking into account the presence or absence of mutations in the MTHFR C677T gene.

**Materials and methods.** Sixty girls with a history of AUB PP were included in the main group and 30 healthy girls without AUB consisted the control group. The main group is divided into three subgroups: the 1st subgroup (n=20) – the girls with AUB PP, born from the mothers with physiological pregnancy; the 2d subgroup 2 (n=20) – the girls with AUB PP, born from the mothers whose pregnancy was complicated by preeclampsia; the 3d subgroup (n=20) – the girls with AUB PP, born from the mothers with a history of miscarriage.

All persons were examined with the study of reproductive and menstrual functions, the assessment of hormonal status, family and hereditary anamnesis, ultrasound examination of the pelvic organs in the dynamics of the menstrual cycle. Depending on the duration of bleeding and the severity of compensatory disorders, the severity of anemia the mutations in the MTHFR C677T gene and homocysteine concentration were determined in girls and their mothers in the blood, the assessment of menstrual blood clotting and morphological status of the endometrium were performed.

**Results.** The mothers of girls with AUB PP had pregnancy complications significantly more often (recurrent miscarriages – 28.0 %, preeclampsia - 25.8 %) than mothers of healthy girls (14.0 % and 12.2 %, respectively), in 55.0 % of cases a mutation in the MTHFR C677T gene was detected, which is absent in mothers of healthy girls. The majority of girls with AUB PP born from the mothers with a history of miscarriage (70.0 %) or preeclampsia (60.0 %) was 7 and 6 times more likely to have mutations in the MTHFR C677T gene, respectively, than girls with AUB PP who were born from the mothers with physiological pregnancies without complications (10.0 %). Mutation of the MTHFR C677T gene was found in 3.3 % of healthy girls.

Serum homocysteine levels in girls and their mothers who had the MTHFR C677T gene mutation were  $6.0 \pm 1.2$  and  $8.0 \pm 1.0$   $\mu\text{mol/L}$ , respectively, and did not differ significantly from those in girls and mothers without the mutation. The clinical picture and state of the hemostasis system in girls with AUB PP and the presence of mutations in the MTHFR C677T gene also did not differ significantly from the clinical picture of girls with AUB PP without this mutation and healthy girls. But in the menstrual blood of girls with AUB PP and mutations in the MTHFR C677T gene, hyperfibrinolysis was significantly more pronounced than in the menstrual blood of healthy girls and girls with AUB PP without gene mutations.

**Conclusions.** The analysis of the presence of mutations in the MTHFR C677T gene in girls with AUB PP demonstrates that mutation in this gene is 6 times more often in patients who were born from the pregnancies complicated by preeclampsia, and 7 times more often in girls with AUB PP who were born from the mothers with pregnancy loss in the anamnesis, in comparison with those who were born from physiologically normal pregnancy.

**Key words:** abnormal uterine bleeding, puberty, menstrual cycle, pathogenesis, diagnostic criteria, anemia, MTHFR gene mutation, hemostasis, homocysteine

## Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: к вопросам патогенеза и диагностики О.А. Ковалишин

**Цель исследования:** изучение генетических аспектов патогенеза аномальных маточных кровотечений пубертатного периода (АМК ПП) и оценка эффективности диагностических мер с учетом наличия или отсутствия мутации гена MTHFR C677T.

**Материалы и методы.** Шестьдесят девушек с АМК ПП в анамнезе вошли в основную группу и 30 здоровых девушек без АМК ПП – в контрольную. Основная группа распределена на три подгруппы: 1-я подгруппа (n=20) – девушки с АМК ПП, которые родились от матерей с физиологическим течением беременности; 2-я подгруппа (n=20) – девушки с АМК ПП, родившиеся от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией; 3 подгруппа (n=20) – девушки с АМК ПП, родившиеся от матерей с невынашиванием в анамнезе. У всех обследуемых детально изучено состояние репродуктивной и менструальной функций с оценкой особенностей гормонального статуса, проанализирован семейный и наследственный анамнез, выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза в динамике менструального цикла. В зависимости от длительности кровотечения и степени тяжести компенсаторных нарушений, выраженности анемии у девочек и их матерей исследовали кровь на наличие мутации гена MTHFR C677T и концентрации гомоцистеина, оценены свертываемость менструальной крови и морфологическое состояние эндометрия.

**Результаты.** У матерей девочек с АМК ПП достоверно чаще диагностировали осложнения беременности (привычное невынашивание – 28,0 %, преэклампсия – 25,8 %), чем у матерей здоровых девушек (14,0 % и 12,2 % соответственно), при этом в 55,0 % случаев выявляли мутацию гена MTHFR C677T, которую не обнаружено у матерей здоровых девушек. У большинства девушек с АМК ПП, рожденных от матерей с привычным невынашиванием беременности в анамнезе (70,0%) или преэклампсией (60,0%), в 7 и 6 раз чаще соответственно выявляли мутацию гена MTHFR C677T по сравнению с девушками с АМК ПП, которые родились от матерей с физиологической беременностью без осложнений (10,0%). Мутация гена MTHFR C677T установлена у 3,3 % здоровых девушек.

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови у девочек и их матерей с мутацией гена MTHFR C677T составлял  $6,0 \pm 1,2$  и  $8,0 \pm 1,0$  мкмоль/л соответственно и достоверно не отличался от показателей у девочек и матерей без данной мутации. Клиническая картина и состояние системы гемостаза крови у девочек с АМК ПП и наличием мутации гена MTHFR C677T также не имела существенных отличий от клинической картины АМК ПП у девушек без данной мутации и здоровых девушек. Но в менструальной крови девушек с АМК ПП и мутацией гена MTHFR C677T гиперфибринолиз был достоверно более выражен, чем в менструальной крови здоровых девушек и девушек из АМК ПП без мутации гена.

**Выводы.** Проведенный анализ наличия мутации гена MTHFR C677T у девушек с АМК ПП доказывает, что мутация данного гена в 6 раз чаще наблюдается у пациенток, которые родились от беременностей, осложненных преэклампсией, и в 7 раз чаще у девушек с АМК ПП, родившихся от матерей с невынашиванием в анамнезе, по сравнению с теми, которые рождены от физиологически нормальной беременности.

**Ключевые слова:** аномальное маточное кровотечение, пубертатный возраст, менструальный цикл, патогенез, диагностические критерии, анемия, мутация гена MTHFR, гемостаз, гомоцистеин.

Аномальні маткові кровотечі (АМК) є однією з поширених гінекологічних патологій серед підлітків у пубертатний період (ПП) і становлять у цій віковій групі 20–37% від усіх гінекологічних захворювань, будучи основною причиною (понад 50%) звернень дівчат-підлітків до гінеколога [1–4]. За деякими даними, у хворих з ювенільними кровотечениями у подальшому спостерігається порушення менструальної і репродуктивної функцій – від 5 до 15%, рецидив кровотечі виникає у 38% випадків; можливі ускладнення під час вагітності і пологів, розвиток гормонозалежних пухлин (міома матки, гіперплазія ендометрія, передракові стани та ін.) [2, 4].

АМК ПП – це кровотечі в період статевого дозрівання, зумовлені порушенням відторгнення ендометрія [1]. Етіологія АМК ПП пов'язана з віковою нестійкістю

регуляторних механізмів ендокринної системи та її високою чутливістю до несприятливих впливів у період статевого дозрівання [5]. Фактори, які можуть спричинити ювенільні кровотечі: генітальні та екстрагенітальні захворювання матері, патологічний перебіг антенатального періоду, інфекційні та хронічні соматичні захворювання дівчинки, стрес, ендокринопатії [1, 5, 6]. Несприятливий перебіг антенатального періоду може призвести до внутрішньоутробно розвиненої недостатності як самих гонад, так і неспроможності центральних регулювальних ланцюгів репродуктивної системи [7].

Оскільки дівчатка-підлітки належать до найбільш уразливої категорії жіночого населення, для вибору раціональної терапії в цьому віці особливу увагу необхідно приділяти питанням діагностики цього захво-

рювання. Діагностика АМК ПП ґрунтується на даних анамнезу, який включає:

- симптоми, що свідчать про наявність анемії (запаморочення, задишка при фізичному навантаженні);
- сексуальний та репродуктивний анамнез; симптоми, пов'язані з системними причинами кровотечі (ендокринопатії, порушення згортання крові та ін.);
- супутні симптоми – виділення з піхви та/або запах, тазовий біль, підвищений артеріальний тиск [8].

Також слід з'ясувати сімейний анамнез: наявність спадкових порушень згортання крові, гормонозалежних пухлин, тромбоемболічних захворювань або серцево-судинних порушень, що має важливе значення під час вибору тактики лікування АМК ПП [2, 6, 9].

Оцінка фізичного розвитку ґрунтується на даних антропометрії та визначенні конституційного типу. Статевий розвиток оцінюють за ступенем вираженості вторинних статевих ознак, результатами гінекологічного та ректального досліджень, гормонограми, УЗД. Методом ехографії органів малого таза визначають форму, розміри і структуру матки, товщину, рівномірність та ехогенність ендометрія, структуру, розміри, об'єм і товщину капсули яєчників. Обов'язково слід виключити наявність вагітності [10].

Наявність анемії і стан згортальної системи крові визначають при лабораторному дослідженні (клінічний і біохімічний аналізи крові, коагулограма). Дифдіагноз АМК ПП залежить від передбачуваної причини та проводиться на підставі анамнестичних висновків та результатів фізикального обстеження [3, 9].

За даними літератури, присвяченої дитячій та підлітковій гінекології, в основі патогенезу ювенільних кровотеч – порушення гормонального гомеостазу, пов'язані з віковою незрілістю й надчутливістю гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи в період статевого дозрівання до різних несприятливих впливів [1, 3, 7]. Первинним ланцюгом цих порушень є зміни функції гіпоталамічних структур з подальшим порушенням функції яєчників, що призводить за механізми зворотних зв'язків до порушень секреції гонадотропінів. Незалежно від першопричини змінюється нормальний ритм секреції гіпоталамічних, гіпофізарних і яєчничкових гормонів.

Також при АМК ПП спостерігаються неспроможність нервово-рецепторного апарату матки через його вікову незрілість, низька контрактильна активність міометрія і знижена чутливість до власних статевих гормонів [5]. Пусковим механізмом кровотечі є коливання рівня гормонів, що призводить до порушення кровопостачання ендометрія, появі вогнищ застійного повнокров'я, ішемії, гіпоксії, некрозу; починається нерівномірне відторгнення ендометрія, яке клінічно проявляється кровотечею [11].

Інфекційні (насамперед вірусні), соматичні та генітальні захворювання також впливають на чутливість ендометрія до гормонів. Запальні процеси супроводжуються погіршенням мікроциркуляції, що порушує рецептивність ендометрія [1]. Відсутність овуляції, недостатність гестагенів порушують розвиток і процеси відшарування функціонального шару ендометрія: регенерація та проліферація уповільнюються або при-

скорюються, трансформація відсутня або недостатня. Пласти відшарованого ендометрія не поділяються на фрагменти, затримуються в порожнині матки, що активує внутрішньоматковий фібриноліз, уповільнює тромбоутворення в маткових судинах і спричиняє патологічні кровотечі [1, 8, 12].

Гемостаз в ендометрії – це складний збалансований процес між агрегацією тромбоцитів, утворенням фібрину, вазоконстрикцією, регенерацією тканин, з одного боку, що сприяє спиненню кровотечі, і пригніченням тромбоцитів простагландінами, вазодилатацією та фібринолізом – з іншого, що зумовлює продовження геморагії. Кровотеча припиняється в разі переваги першого процесу над другим [1, 13].

За даними досліджень, частота міоми матки, аденоміозу, дисфункції яєчників, гіперплазії ендометрія, маткових кровотеч, а також первинного і вторинного безпліддя у матерів дівчат з АМК ПП дещо перевищує ці показники матерів дівчат без АМК ПП та загальнопопуляційні норми з урахуванням віку роділь [14–17]. Такий факт свідчить про можливу генетичну схильність до виникнення маткової кровотечі у дівчаток, народжених від матерів зі звичним невиношуванням в анамнезі або вагітностями, ускладненими гестозом (прееклампсією) [18, 19].

У пацієнок зі схильністю до маткових кровотеч часто виявляють один або декілька маркерів тромбофілії, наявність якої пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ускладнень вагітності і збільшенням числа кровотеч у післяпологовий період [20]. До генних маркерів спадкових тромбофілії належить мутація метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Найбільш вивченою мутацією гена MTHFR є варіант C677T, за якого у пацієнтів, гомозиготних за цією мутацією, відзначають порушення розподілення фолатів в еритроцитах, що супроводжується підвищенням рівня гомоцистеїну у крові з можливим розвитком тромбофілії [21].

Гомоцистеїн чинить виражену токсичну дію на клітину, для її захисту існують спеціальні механізми виведення цієї речовини з клітини у кров. Тому у разі появи надлишку гомоцистеїну в організмі він накопичується у крові, й основним місцем його ушкоджувальної дії стає внутрішня поверхня судин [9]. У носіїв мутації гена MTHFR C677T відзначають зниження активності ферменту MTHFR до 35% від середнього значення, що пов'язують з акушерською патологією: звичні викидні, гестози, плацентарна дисфункція, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, вроджені вади розвитку, дефекти нервової трубки плода та ін. [16, 19].

Ураховуючи складні взаємодії, необхідні для модуляції тромбоцитарних і антитромботичних процесів, для функціонального контролю згортання має значення генетичний поліморфізм MTHFR, який здатний змінити структуру білків ключових рецепторів, ферментів і кофакторів [22]. Порушується взаємодія між антитромботичним комплексом і факторами каскаду згортання, що призводить до нерегульованої прогресії каскаду згортання і надмірному тромбоутворенню з наступною активацією фібринолізу. Це зумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції і може бути однією з причин розвитку АМК ПП [11, 23, 24].

Базуючись на даних вітчизняної і зарубіжної літератури, роль мутації гена MTHFR C677T у розвитку невиношування вагітності і преєклампсії на сьогодні можна вважати доведеною [15, 16, 19–21, 24]. З одного боку, дана мутація формує схильність до тромбозів, з іншого – порушує взаємодії між антитромботичним комплексом і чинниками каскаду згортання, що врешті респт може бути пусковим механізмом для розвитку кровотечі. Аналізуючи ці дані, можна припустити спорідненість патогенезу розвитку ендотеліальної дисфункції як при патології вагітності і пологів, так і при ювенільній матковій кровотечі [25].

Ураховуючи наведені факти, було припущено, що наявність мутації C677T гена MTHFR є можливим генетичним фактором, що спричиняє розвиток маткової кровотечі. Оскільки публікацій щодо ролі мутації гена MTHFR C677T у розвитку ювенільних кровотеч на сьогодні у доступній літературі дуже мало, детальне вивчення цього аспекту патогенезу АМК ПП є важливим для практикуючих лікарів для вибору раціонального методу лікування і профілактики рецидивів даного захворювання.

**Мета дослідження:** вивчення деяких аспектів патогенезу АМК ПП і оцінювання діагностичних заходів з урахуванням наявності або відсутності мутації гена MTHFR C677T.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети було обстежено 60 пацієнток (n=60) з АМК ПП (основна група) і 30 здорових дівчат (n=30) без АМК ПП (контрольна група). Вік обстежуваних коливався від 11 до 17,5 року (середній вік –  $13,8 \pm 1,2$  року).

Основну групу дівчат було розподілено на три підгрупи:

- 1-а підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП від матерів, вагітності яких мали неускладнений перебіг;
- 2-а підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП, які народились від вагітностей, ускладнених преєклампсією;
- 3-я підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП, які народились від матерів з невиношуванням в анамнезі.

Дівчата з групи контролю були здорові, не мали порушень менструальної функції і народились від вагітностей без ускладнень.

Головний критерій включення до основної групи – вік дівчат менше 18 років, а також АМК ПП в анамнезі або на момент обстеження.

Критерії виключення з усіх груп: онкологічні захворювання, тяжкі екстрагенітальні порушення, системні хвороби крові, відмова пацієнток від участі у дослідженні.

У всіх випадках було отримано згоду пацієнток для проведення клініко-лабораторних досліджень.

У пацієнток основної і контрольної груп, а також їхніх матерів для проведення надалі порівняльних характеристик детально вивчено стан репродуктивної і менструальної функцій. Особливу увагу приділяли періоду становлення менструацій, віку менархе, тривалості і регулярності менструального циклу, тривалості і кількості менструальних виділень, гінекологічним і соматичним захворюванням.

Загальний і гінекологічний огляд проводили відповідно до специфіки традиційного обстеження дітей, оцінювання менструальної кровотрати – візуально-аналоговим методом за допомогою піктограми [9]. За загальноприйнятими методиками оцінювали стан матки і яєчників (УЗД в динаміці менструального циклу), сексуально активним дівчатам проводили бактеріоскопічне і цитологічне дослідження мазків із статевих шляхів, оцінювання фолікулогенезу, овуляції і функції жовтого тіла – за тестами функціональної діагностики. Гормональний статус визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за концентрацією у сироватці крові основних статевих гормонів.

Під час вивчення скарг і збору анамнезу особливу увагу приділяли наявності або відсутності в анамнезі у матерів дівчат АМК ПП, а також ускладнень вагітностей (преєклампсія або невиношування). Залежно від тривалості кровотечі і ступеня тяжкості компенсаторних порушень, вираженості анемії, у всіх дівчат і їхніх матерів досліджували кров на наявність мутації гена MTHFR C677T і концентрацію гомоцистеїну, оцінено згортання менструальної крові та морфологічний стан ендометрія.

Наявність або відсутність мутації гена MTHFR C677T визначали методом алейлспецифічної ПЛР зі стандартними праймерами і наступним аналізом, що дозволило виявити поліморфізм цього гена, який опосередковано призводить до аномального синтезу деяких факторів згортання крові. Це дозволило оцінити ризик розвитку ендотеліальної дисфункції в обстежуваних групах дівчат та їхніх матерів. У носіїв мутації гена MTHFR C677T відзначено зниження активності ферменту MTHFR майже на третину від середнього значення.

Математичне і статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel і Statistica, оцінювання статистичної значущості відмінностей – із застосуванням методів параметричного і непараметричного аналізів.

При порівнянні двох вибірок використовували параметричний критерій Стьюдента (t) для незалежних вибірок ( $M \pm \sigma$ ) і двобічний варіант точного критерію Фішера (P). При так званому невірному розподіленні застосовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r) для відносних величин. Відмінності між вибірками вважали достовірними при  $r > 0,5$  і  $p > 0,95$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Мутація гена MTHFR C677T була виявлена у 28 (46,7%) дівчат з АМК ПП в основній групі: у 1-й підгрупі – у 2 (10%) пацієнток, у 2-й підгрупі – у 12 (60%) і в 3-й підгрупі – у 14 (70%); відповідно у 32 дівчат з 60 цієї мутації не виявлено. Дану мутацію у матерів дівчат з АМК ПП і ускладненим перебігом вагітності (преєклампсія) виявлено у 4,8 раза частіше, ніж у матерів дівчат, народжених від вагітностей без ускладнень, у матерів дівчат з АМК ПП і звичним невиношуванням в анамнезі – у 5,2 раза частіше. У жінок, що народили дівчат без АМК ПП в анамнезі або на момент до-

Мутація С677Т гена МТНFR у дівчат з АМК ПП і без даної патології та їхніх матерів

Мутація гена МТНFR С677Т	1-а підгрупа, n/n <sub>2</sub> =20	2-а підгрупа, n/n <sub>2</sub> =20	3-я підгрупа, n/n <sub>2</sub> =20	Контрольна група, n/n <sub>2</sub> =30
Гомозиготна мутація (+/+)	1/1	4/6	8/6	0/0
Гетерозиготна мутація (+/-)	1/2	8/8	6/10	1/0
Відсутність мутації (-/-)	18/17	8/6	6/4	29/30

Примітка. n – Кількість дівчат, n<sub>2</sub> – кількість жінок (матерів дівчат).

слідження, мутації С677Т гена МТНFR не виявлено в жодному спостереженні і лише в одній (3,3%) дівчинки з групи контролю підтверджено наявність даної мутації (табл. 1).

Аналіз наявності мутації С677Т гена МТНFR у дівчат з АМК ПП доводить, що дана патологія у 6 разів частіше спостерігається у пацієток, народжених від вагітностей, ускладнених прееклампсією, і у 7 разів частіше у дівчат з АМК ПП від матерів, які в анамнезі мали невиношування, порівняно з тими, які народжені від фізіологічно нормальної вагітності.

Дослідження крові на визначення рівня гомоцистеїну проводили також в усіх групах дівчат і їхніх матерів. Фізіологічна норма цього показника дорівнює для дітей 5–7 мкмоль/л, для дорослих – 9–11 мкмоль/л. Достовірних відмінностей у концентрації гомоцистеїну у сироватці крові дівчат і матерів з наявністю мутації гена МТНFR С677Т і без цієї мутації не виявлено; p<0,95 (табл. 2).

Згідно з даними табл. 2, також не виявлено достовірних відмінностей у концентрації гомоцистеїну у дівчат з АМК ПП, народжених від матерів зі звичним невиношуванням в анамнезі або прееклампсією, та їхніх матерів від концентрації гомоцистеїну у дівчат з АМК ПП, народжених від вагітностей без ускладнень, або здорових дівчат та їхніх матерів. Відсутність достовірних відмінностей у даних показників крові свідчить про те, що, можливо, рівень гомоцистеїну в них зберігається у межах норми за рахунок відсутності декомпенсації у «фолатному» шляху метаболізму. Можливо, рівень гомоцистеїну підвищується в момент настання вагітності або ж, навпаки, не має тенденції до зниження під час вагітності, як повинно бути у нормі.

Ураховуючи отримані дані, вважаємо, що наявність мутації С677Т гена МТНFR є можливим генетичним фактором, що призводить до розвитку маткової кровотечі. Обговорюваний стан доводить ще й той факт, що у 26 (92,9%) дівчат з АМК ПП і мутацією С677Т гена МТНFR по першій лінії спорідненості спадковість була обтяжена звичним невиношуванням вагітності в анамнезі у матерів або вагітностями, ускладненими

прееклампсією. Тільки 2 (7,1%) обстежувані дівчинки з мутацією С677Т гена МТНFR не мали обтяжливих спадкових факторів першої лінії спорідненості.

Особливості клінічної картини АМК ПП у дівчат з мутацією гена МТНFR С677Т оцінювали з урахуванням тривалості та ясності маткової кровотечі. Порівняльну характеристику клініки маткової кровотечі у дівчат з мутацією гена МТНFR С677Т (n=28) проводили з дівчатами з АМК ПП, але без даної мутації (n=32).

Пацієнтки з АМК ПП та мутацією С677Т гена МТНFR достовірно не відрізнялися за стадіями статевого розвитку за Таннером, а також за розвитком вторинних статевих ознак від дівчат з АМК ПП без цієї мутації та від дівчат контрольної групи. Майже у всіх пацієток статевий розвиток за Таннером відповідав переважно I–IV стадії, вторинні статеві ознаки та естрогенізація слизових оболонок були добре виражені.

Вік настання менархе у дівчат з АМК ПП та наявністю мутації С677Т гена МТНFR (12,6±0,8 року) суттєво не відрізнявся від загальнопопуляційного віку настання першої менструації, що свідчить, можливо, про відсутність різниці у віковому піку гормональної активності у здорових дівчат та дівчат з ювенільними кровотечами і мутацією С677Т гена МТНFR. У дівчат як із наявністю даної мутації, так і без неї АМК ПП частіше виникали через 1–2 роки після менархе – у 20 (71,4%) та 25 (78,1%) випадках відповідно.

Найчастіше у 22 (78,6%) дівчат із мутацією С677Т гена МТНFR і у 28 (87,5%) дівчат без даної мутації АМК ПП маніфестувало у віці 12–14 років, що збігається з віком появи маткової кровотечі у дівчат за даними літератури [6, 11, 16].

Пубертатні циклічні кровотечі (менорагії) спостерігалися у пацієток із мутацією С677Т гена МТНFR і у дівчат без даної мутації приблизно з однаковою частотою – у 15 (53,6%) і 17 (53,1%) випадках відповідно, пубертатні ациклічні кровотечі (метрорагії) також спостерігалися приблизно з однаковою частотою – у 17,9% та 15,6% відповідно.

Таблиця 2

Середні показники концентрації гомоцистеїну у сироватці крові у дівчат і їхніх матерів з наявністю і без мутації гена МТНFR С677Т, мкмоль/л

Рівень гомоцистеїну у сироватці крові	1-а підгрупа, n/n <sub>2</sub> =20	2-а підгрупа, n/n <sub>2</sub> =20	3-я підгрупа, n/n <sub>2</sub> =20	Контрольна група, n/n <sub>2</sub> =30
У дівчат	5,9±1,2	6,2±0,9	5,6±1,4	5,4±0,8
У їхніх матерів	7,8±1,2	8,1±1,6	7,9±0,6	8,4±0,8

Примітка. n – Кількість дівчат, n<sub>2</sub> – кількість жінок (матерів дівчат).

Середня тривалість АМК ПП у дівчат із мутацією С677Т гена МТНFR становила  $9,6 \pm 4,8$  доби, у дівчат із кровотечею та без мутації –  $10,4 \pm 7,2$  доби. Отже, достовірних відмінностей щодо середньої тривалості затримки менструації до початку маткової кровотечі між дівчатами з наявністю або відсутністю мутації С677Т гена МТНFR не виявлено ( $p < 0,95$ ).

Під час оцінювання середнього обсягу крові, що втрачається при матковій кровотечі, у дівчат з наявністю або відсутністю мутації С677Т гена МТНFR достовірних відмінностей також не виявлено ( $p < 0,95$ ):  $110,0 \pm 10,0$  мл і  $112,0 \pm 20,0$  мл відповідно. Оцінюючи клінічну картину АМК ПП у дівчат із мутацією С677Т гена МТНFR, достовірних відмінностей у тривалості та рясності маткової кровотечі порівняно з дівчатами з АМК ПП без даної мутації не виявлено.

Дослідження щодо рівня статевих гормонів у дівчат із мутацією гена МТНFR С677Т порівняно з дівчатами з АМК ПП без даної мутації не виявили істотних відмінностей ( $p < 0,95$ ). Майже всі показники гормонального статусу обстежуваних перебували у межах вікової норми.

При проведенні УЗД органів малого таза у дівчат з АМК ПП і наявністю мутації гена МТНFR С677Т на 5–7-у добу менструального циклу розміри матки відповідали загальноприйнятим віковим нормам. У 22 (78,6%) дівчат з АМК ПП та наявністю мутації С677Т гена МТНFR виявлено потовщення ендометрія (М-ехо =  $16,2 \pm 0,6$  мм): у дівчат з АМК ПП переважала поліпозна форма гіперплазії ендометрія (50,0%), вогнищева гіперплазія ендометрія виявлена у 31,3% випадків, дифузна форма – у 18,7%. Отримані дані достовірно не відрізнялися від частоти гіперплазії ендометрія у дівчат з АМК ПП без даної мутації і співпадали з даними деяких вітчизняних та зарубіжних авторів про частоту гіперплазії ендометрія у дівчат з АМК ПП [6, 14, 24].

Зважаючи на отримані результати, можна констатувати, що достовірних відмінностей у клінічній картині маткової кровотечі у дівчат з наявністю або відсутністю мутації гена МТНFR С677Т не виявлено. Отже, можливо, дана мутація може лише зумовлювати виникнення маткової кровотечі при певних фенотипових факторах, але не впливати на клінічну картину захворювання.

На сьогодні відомо, що тривалі та рясні крововтрати у деяких хворих спричиняють розвиток вторинних порушень системи згортання крові (підвищення рівня вільного гепарину, фібринолітичної активності крові, зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів та ін.), що сприяє посиленню кровотечі [7, 23]. Було оцінено стан згортання та протизгортання крові, у тому числі і менструальної, у дівчат з АМК ПП (основна група,  $n=60$ ) і без даної патології (контрольна група,  $n=30$ ). Порівняльне оцінювання проводили з урахуванням наявності ( $n=28$ ) або відсутності ( $n=32$ ) мутації гена МТНFR С677Т. Для чистоти аналізу одна дівчинка з контрольної групи з гетерогенною мутацією гена МТНFR С677Т була замінена на дівчинку без даної мутації.

Характеристики клінічного аналізу периферійної і менструальної крові в обстежуваних групах дівчат представлені у табл. 3 і 4.

Під час порівняння показників клінічного аналізу периферійної та менструальної крові у дівчат з АМК ПП та наявністю або відсутністю мутації гена МТНFR С677Т, а також здорових дівчат контрольної групи привертають увагу достовірні відмінності у кількості лейкоцитів і показниках ШОЕ ( $p > 0,95$ ). Отримані дані про більш високий вміст лейкоцитів та підвищений рівень ШОЕ у менструальній крові дівчаток свідчать про те, що у порожнині матки відбувається міс-

Таблиця 3

**Середні показники клінічного аналізу периферійної крові у дівчат з АМК ПП і без даної патології,  $M \pm m$**

Показник	Дівчата з мутацією С677Т гена МТНFR, $n=28$	Дівчата без мутації С677Т гена МТНFR, $n=32$	Контрольна група, $n=30$	$p$
Гемоглобін, г/л	$122,4 \pm 2,6$	$124,2 \pm 1,9$	$123,2 \pm 1,5$	0,1306
Гематокрит, %	$31,4 \pm 0,5$	$32,9 \pm 0,8$	$33,6 \pm 0,7$	0,1207
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	$9,5 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,4$	0,4624
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	$285,4 \pm 12,1$	$292,6 \pm 15,3$	$315,7 \pm 5,3$	0,7230
ШОЕ, мм/г	$16,2 \pm 2,3$	$16,6 \pm 1,9$	$15,6 \pm 1,1$	0,1082

Примітка. При порівнянні обстежуваних груп між собою  $p < 0,95$ .

Таблиця 4

**Середні показники клінічного аналізу менструальної крові у дівчат з АМК ПП і без даної патології,  $M \pm m$**

Показник	Дівчата з мутацією С677Т гена МТНFR, $n=28$	Дівчата без мутації С677Т гена МТНFR, $n=32$	Контрольна група, $n=30$	$p$
Гемоглобін, г/л	$120,4 \pm 0,6$	$121,8 \pm 1,4$	$120,2 \pm 1,0$	0,1482
Гематокрит, %	$32,2 \pm 0,4$	$32,6 \pm 0,5$	$31,6 \pm 0,8$	0,1346
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	$12,5 \pm 1,5$	$13,2 \pm 0,8$	$12,9 \pm 0,6$	0,1862
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	$225,2 \pm 14,1$	$222,6 \pm 12,4$	$228,5 \pm 9,3$	0,4286
ШОЕ, мм/г	$26,4 \pm 6,2$	$24,8 \pm 2,6$	$24,2 \pm 3,1$	0,1654

Примітка. При порівнянні обстежуваних груп між собою  $p < 0,95$ .

Середні показники тромбоеластограми менструальної крові у дівчат з АМК ПП і без даної патології

Параметр	Дівчата з мутацією С677Т гена МТНFR, n=28	Дівчата без мутації С677Т гена МТНFR, n=32	Контрольна група, n=30
R (латентний час реакції), мм (норма 37–51)	42,4±1,6	44,0±1,2	43,6±0,8
K (час формування згустку), мм (норма 44–74)	40,2±6,4	47,8±2,2	48,6±4,6
Ma (максимальна амплітуда), мм (норма 61–71)	62,6±3,2	64,0±2,7	64,2±4,2
ІТП, ум.од. (норма 60–130)	45,6±4,8	56,2±2,4	58,0±1,6

Примітка. Жирним шрифтом виділені значення, за яких  $p > 0,95$  при порівнянні обстежуваних груп між собою.

цевий запальний процес. Наявність місцевої запальної реакції в ендометрії при АМК ПП, що проявляється у вираженій лейкоцитарній інфільтрації стромы, підтверджено низкою вітчизняних та зарубіжних публікацій [12, 14, 23].

Під час визначення стану системи згортання та протизгортання периферійної і менструальної крові у дівчат усіх груп урахували кількість тромбоцитів, лабораторні показники, що характеризують властивості та функції тромбоцитів, протромбіновий індекс, АЧТЧ, протромбіновий час, рівень фібриногену у плазмі крові, також проводили тромбоеластографію (ТЕГ) для отримання характеристики системи гемостазу у цілому (оцінювали процес утворення згустку, його механічну характеристику, щільність, стабільність та процес фібринолізу).

Ключова відмінність тромбоеластограми від коагулограми полягає у тому, що ТЕГ дає можливість клініцистам отримати інтегральну оцінку системи згортання крові пацієнта швидко (на сучасних тромбоеластографах – протягом 3 хв). Для аналізу потрібна значно менша кількість крові для зразка, а результат у вигляді кривої виводиться на дисплей аналізатора у режимі реального часу.

Основні показники тромбоцитарної ланки (коагулограма) периферійної і менструальної крові у дівчат з АМК ПП і наявністю або відсутністю мутації гена МТНFR С677Т порівняні між собою, а також з показниками дівчат контрольної групи, були також стабільними та зіставними, що свідчить про відсутність достовірно значущих відмінностей цих показників у дівчат як з АМК ПП так і без кровотеч ( $p < 0,95$ ).

Під час аналізу тромбоеластограм менструальної крові у всіх обстежуваних дівчат були виявлені ознаки структурної гіпокоагуляції. Деякі показники тромбоеластограм дівчат з АМК ПП та наявністю мутації гена МТНFR С677Т були достовірно нижчими за такі у дівчат з АМК ПП без мутації гена і контрольної групи, тобто гіперфібриноліз у них був більш виражений.

Так, параметр, який характеризує час формування згустку (К), і умовна одиниця (ІТП), яка характеризує час лізису тромбу (розрахункова величина сили згустку, обчислюється на основі максимальної амплітуди), достовірно відрізнялися від цих показників у групі дівчат з АМК ПП та відсутністю мутації гена МТНFR С677Т, а також від цих показників дівчат контрольної групи (табл. 5).

Аналіз даних тромбоеластограм пацієнток не виявив порушень у згортальній і протизгортальній системі периферійної крові обстежуваних дівчаток, але

спостерігається схильність до гіперфібринолізу їхньої менструальної крові, при цьому гіперфібриноліз достовірно більш виражений у дівчат з АМК ПП.

Отримані дані свідчать про відсутність достовірних відмінностей у показниках клінічного аналізу крові, тромбоцитарної ланки гемостазу, середніх показниках стану системи згортання та протизгортання периферійної крові у дівчат з АМК ПП та наявністю або відсутністю мутації гена МТНFR С677Т і дівчаток контрольної групи, але провести порівняльне оцінювання отриманих результатів з даними інших дослідників неможливо у зв'язку з відсутністю таких у доступній літературі.

Ураховуючи спорідненість патогенезу розвитку ендотеліальної дисфункції як при патології вагітності і пологів, так і при ювенільній матковій кровотечі, можна припустити, що наявність мутації С677Т гена МТНFR є можливим генетичним фактором, що спричинює розвиток АМК ПП. Тому обстеження дівчат з даною патологією, народжених від матерів зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі або ускладненнями вагітності (пreekлампсія), повинно включати генетичне обстеження на наявність мутації С677Т гена МТНFR.

## ВИСНОВКИ

1. Основою патогенезу аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду (АМК ПП) у більшості випадків є порушення нейроендокринної регуляції менструального циклу, найпоширенішими причинами яких можуть бути: стреси, метаболічні порушення, інфекційні захворювання, психічні травми, фізичні та розумові навантаження, спадкові фактори.

2. У матерів дівчат з АМК ПП достовірно частіше діагностували ускладнення вагітності (звичне невиношування, пreekлампсія), ніж у матерів здорових дівчат, тому обстеження таких дівчат повинно включати генетичне дослідження на наявність мутації гена МТНFR С677Т.

3. Клінічна картина і стан системи гемостазу крові у дівчат з АМК ПП і наявністю мутації гена МТНFR С677Т не відрізняється від клінічної картини АМК ПП у дівчат без даної мутації і здорових дівчат. Але в менструальній крові дівчат з АМК ПП і мутацією гена МТНFR С677Т гіперфібриноліз достовірно більш виражений, ніж в менструальній крові здорових і дівчат з АМК ПП без мутації гена.

4. Детальне вивчення основних аспектів патогенезу АМК ПП є важливим для практикуючих лікарів для своєчасного призначення діагностичних заходів, вибору раціонального методу лікування і профілактики рецидивів даного захворювання.

## Відомості про автора

**Ковалишин Орія Анастолівна** – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; тел.: (044) 205-49-46  
ORCID: 0000-0002-97-10-0694

## Information about the authors

**Kovalishin Orysia A.** – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Shupyk National Healthcare University of Ukraine; tel.: (044) 205-49-46  
ORCID: 0000-0002-97-10-0694

## ПОСИЛАННЯ

- Gerasimova TV. Abnormal uterine bleeding during puberty (clinical lecture). Med aspects Women's Health. 2017;6(111):9-18.
- Mozheiko LF, Guzey IA. Uterine bleeding in puberty: diagnosis, treatment, rehabilitation: study method. Allowance. Minsk: BSMU; 2016. p. 24.
- Ababkova GM, Andriyets OA, Ivanov II, Popova-Petrosyan OV, Kosolapova NV. Gynecology of children and adolescents: a textbook. Kyiv: VSV Medicine; 2011. p. 424.
- Makarchuk OM, Dzombak WB. Impaired menstrual function and its impact on a woman's reproductive potential. Galician Med Bull. 2017;3:36-8. doi: 10.21802/gmj.2017.3.9.
- Uvarova EV. Abnormal uterine bleeding during puberty. Reprod Health Children Adolesce. 2013;3:73-87.
- Adamyana LV, Sibirskaia EV, Koltunova IE, Osipova GT. Abnormal uterine bleeding during puberty: diagnosis and treatment tactics (literature review). Reprod probl. 2016;6:89-97. doi: 10.17116/repro20192503199.
- Vovk IB, Yuzko OM, Vdovychenko YUP. Gynecology of children and adolescents: a textbook. Kyiv: VSV Medicine; 2011. p. 424.
- Tuchkina IA, Gnatenko OV, Tuchkina MJ. Diagnosis and treatment of adolescents and young women with abnormal uterine bleeding and retention ovarian cysts against the background of extra-genital pathology. Collection Scientific Practices Association Obstetricians-gynecologists Ukraine. 2018;2(42):191-7.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for abnormal uterine bleeding (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Abnormal uterine bleeding» [Internet]. 2016. Order № 353. 2016 Apr 13. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text>.
- Tatarchuk TF, Kosei NV, Tutchenko TN, Kapshuk IN. Modern diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding. Reprod Endocrinology. 2012;1(3):74-8.
- Mirzakhmetova DD, Shakaralieva EM, Abdikarimova RB. Analysis of risk factors for juvenile uterine bleeding and treatment efficacy. Med. 2015;4(154):38-42.
- Petelitsky OO, Cisar YuV. Pathophysiological aspects of the development of pubertal uterine bleeding in girls with concomitant pathology. Med Forum. 2019;8(18):30-2.
- Adamyana LV, Bogdanova EA, Glybina TM, Sibirskaia EV, Kaznacheeva TV, Osipova GT. Etiology, pathogenesis and clinic of uterine bleeding in puberty (literature review). Reprod probl. 2011;17(5):33-7.
- Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10(1):49-50. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
- Rozen R, Fraser FC, Shaw G. Decreased proportion of female newborn infants homozygous for the 677C-T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Am J Med Genet. 1999;83(2):142-3. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990312)83:2<142::aid-ajmg12>3.0.co;2-y.
- Chorna LB, Makuh GV, Hakobyan GR, Zastavna DV, Prokopchuk NM. Analysis of polymorphic variants of MTHFR, MTR, MTRR genes and mutations in FV and FII coagulation genes among women with habitual miscarriage. Kharkiv: Bulletin of VNKarazin KhNU. 2011;13(947):118-24.
- Lysyak DS. The role of placental angiogenesis factors in the formation of placental insufficiency in pregnant women with a history of uterine bleeding during puberty. Bulletin Physiol Pathol Respiration. 2013;49:92-6.
- Bagatskaya NV, Demenkova IG, Nachotova TA. Burdened family history – a risk factor for the formation of menstrual disorders in adolescent girls. Kharkiv: Bulletin Karazina Kharkiv National University. 2016;27: 39-45.
- Grechanina YeYa, Gusar VA. Prevalence of C677T MTHFR and A66G MTRR polymorphisms of folate cycle system genes in the population of Eastern Ukraine. Current issues of obstetrics and gynecology, clinical immunology and medical genetics: Coll Science Work. 2010;19:91-8.
- Ogino S, Wilson RB. Genotype and haplotype distributions of MTHFR 677C-T and 1298A-C single nucleotide polymorphisms: a meta-analysis. J Hum Genet. 2003;48(1):1-7. doi: 10.1007/s100380300000.
- Dubossary ZM. Mutation of the MTHFR C677T gene: the effect of genotype on the frequency of reproductive losses and pregnancy complications. Woman's Doctor. 2012;4:35-6.
- Khrouf M, Terras K. Diagnosis and Management of Formerly Called Dysfunctional Uterine Bleeding According to PALM-COEN FIGO Classification and the New Guidelines. J Obstet Gynecol India. 2014;64(6):388-93. doi: 10.1007/s13224-014-0641-1. doi: 10.1007/s13224-014-0641-1
- Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. Hum Reprod. Update. 2015;21(6):748-61. doi: 10.1093/humupd/dmv038.
- Sibirskaia EV, Adamyana LV, Loginova ON, Arslanyan KN, Sonova MM. Genetic aspects of uterine bleeding during puberty. Reprod probl. 2016;22(5):86-92. doi: 10.17116/repro201622586-92.
- Wilkinson J, Kadir R. Management of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. J Pediatr Adolesce Gynecol. 2010;23(6):22-30.

Стаття надійшла до редакції 12.01.2022. – Дата першого рішення 19.01.2022. – Стаття подана до друку 22.02.2022