

¹ Детская городская
поликлиника № 19,
Санкт-Петербург

² Первый
Санкт-
Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. академика
И.П. Павлова

³ Санкт-
Петербургский
государственный
университет

Роль гомоцистеина в патогенезе аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков

Л.Д. Шогирадзе¹, В.В. Ковалева², Викт.В. Ковалева³

Адрес для переписки: Лаура Джумберовна Шогирадзе, laura-leona@yandex.ru

Для цитирования: Шогирадзе Л.Д., Ковалева В.В., Ковалева В.В. Роль гомоцистеина в патогенезе аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-34-32-36

В статье рассмотрены классификация патологий, вызванных аномальным маточным кровотечением (АМК), основные причины развития АМК. Отдельно проанализирована роль генетической предрасположенности в патогенезе АМК.

Ключевые слова: гомоцистеин, аномальные маточные кровотечения, девочки-подростки

Введение

Аномальное маточное кровотечение (АМК) – кровотечение из матки, характеризующееся патологическими продолжительностью, объемом, частотой и/или регулярностью. Почти 50% гинекологических заболеваний у подростков приходится на АМК [1, 2]. Сложность диагностики заключается в том, что некоторые девочки-подростки не подозревают, что их менструации аномальны. Дело в том, что нерегулярность менструальных циклов в подростковом возрасте принято считать физиологической. Предрасполагающие факторы, играющие роль в патогенезе АМК, равно как и собственно АМК, приводят к отсроченным неблагоприятным последствиям для здоровья, а также социализации и обучения подростков: снижается посещаемость школы, а следовательно, ухудшается успеваемость. Исходя из сказанного, оценка менструального цикла является важной частью сбора анамнеза и должна проводиться при любом посещении девочкой-подростком педиатра.

Продолжительность цикла и овуляция

Как уже отмечалось, менструальный цикл в подростковом возрасте часто нерегулярен, особенно вариабелен интервал между первым и вторым циклами. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) провели исследование с участием 3073 девушек. Согласно результатам, средняя продолжительность первого цикла после менархе составила 34 дня, причем в 38% случаев продолжительность цикла превысила 40 дней. Вариабельность была широкой: у 10% девочек между первой и второй менструациями прошло свыше 60 дней, а у 7% продолжительность

первого цикла составила 20 дней. У большинства подростков кровотечение во время первой менструации продолжалось от 2 до 7 дней [3–6].

Как показали данные других исследований, менархе обычно манифестирует в возрасте 12–13 лет [7, 8]. Нормальный цикл девочки-подростка составляет 21–45 дней, от 2 до 7 дней данного цикла приходится на менструальные кровотечения [9–11]. Прослеживается также связь между более поздним менархе и частотой менструаций: чем более позднее начало менструации, тем выше частота менструальных циклов [10]. Только к третьему году после менархе у 60–80% девочек продолжительность менструальных циклов приближается к взрослой норме – 21–34 дня [11, 12]. Средний объем кровопотери при физиологичном менструальном цикле – 30–40 мл, что требует использования 3–6 прокладок либо тампонов в сутки или 10–15 полностью пропитанных прокладок или тампонов за цикл [13]. Свыше 50% общей менструальной потери составляет трансудат, 30–50% состоят из целых компонентов крови [14]. В случае хронической кровопотери ≥ 80 мл крови имеет место анемизация [15].

Результаты двух крупных исследований, в одном из которых сообщалось о 275 947 циклах у 2702 женщин, в другом – о 31 645 циклах у 656 женщин, подтвердили, что менструальные циклы у девочек и подростков обычно колеблются от 21 до 45 дней, даже в первый гинекологический год [16, 17].

Терминология

В 2009 г. члены Международной федерации акушеров-гинекологов (International Federation of Obstetricians and Gynecologists, FIGO) утвердили термин «ано-



мальные маточные кровотечения», подразумевающий любое маточное кровотечение, не отвечающее возрастным параметрам нормальной менструации. Практическая целесообразность термина обеспечила принятие его к использованию экспертами ВОЗ, Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), Национального института здоровья Соединенных Штатов Америки (NIH), Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG), Королевского колледжа акушеров-гинекологов Великобритании (RCOG), Европейского колледжа акушеров-гинекологов (ECOG), Новозеландского колледжа акушеров-гинекологов (RANZCOG) [18, 19].

Классификация

В 2011 г. группа экспертов FIGO предложила классификацию патологий, вызванных АМК, которая облегчила понимание, оценку и лечение этого состояния и позволила провести сравнительный анализ данных научной литературы. Речь идет о классификации PALM-COEIN. Каждая буква этой аббревиатуры означает потенциальный этиологический фактор АМК: P – полип матки, A – аденомиоз, L – лейомиома, M – предвестники и злокачественные поражения тела матки. Последующие пять (COEIN) характеризуют маточное кровотечение, обусловленное функциональными нарушениями: C – коагулопатия, O – овуляторная дисфункция, E – дисфункция эндометрия, I – ятрогенные и N – еще не классифицированные нарушения. Представленная классификация не применяется в тех случаях, когда маточное кровотечение обусловлено беременностью [1].

Патогенез

Несмотря на то что проведен ряд исследований различных аспектов маточных кровотечений у девочек-подростков, остаются невыясненными многие вопросы этиологии и патогенеза заболевания, отсутствуют данные сравнительной эффективности методов лечения маточных кровотечений в ювенильном возрасте [20, 21].

Основной причиной развития АМК в подростковом возрасте считается незрелость гипоталамо-гипофизо-овариальной оси [22]. Среди других важных причин называют коагулопатию, распространенность которой, по данным исследований, варьируется от 5 до 28% среди госпитализированных подростков с маточными кровотечениями [23–27].

Ожирение, патофизиологически затрагивая все органы и системы, способно приводить к нарушению гормональной регуляции, в частности к нарушению регуляции синтеза эстрогена, и, как следствие, синдрому поликистозных яичников, что также является предрасполагающим фактором АМК как в подростковом, так и в зрелом возрасте.

Органическая патология (миома матки, эндометриальные выступы в шейку матки или влагалище (полипы), разрыхленная ткань эндометрия) становится причиной АМК лишь в 1,3–1,7% случаев [23, 28].

Согласно данным китайских исследований, врожденный дефицит фибриногена (CFD) может ежемесячно вызывать гиперменорею и, вероятно, гемоперитонеум из-за разрыва фолликула или кисты лютеинового тела, что представляет серьезную угрозу здоровью и качеству жизни девочки [29].

В последние годы появились публикации о мутациях гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), косвенным образом влияющих на механизмы системы гемостаза. Наиболее изученной считается мутация, в которой нуклеотид цитозин (C) в позиции 677 заменен на тимидин (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм MTHFR обозначается как мутация C677T [3, 30].

У лиц, гомозиготных по данной мутации, нарушается распределение фолатов в эритроцитах, что сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови. В то же время изменения в последовательности ДНК, которые могут быть следствием мутации в гене MTHFR, влияют на функцию белков, регулирующих баланс между протромботическим и антитромботическим факторами в свертывающем каскаде. С учетом сложных взаимодействий, необходимых для модуляции тромботических и антитромботических процессов, для функционального контроля свертывания имеет значение генетический полиморфизм MTHFR, способный видоизменить структуру белков ключевых рецепторов, ферментов и кофакторов. Нарушение взаимодействия между антитромботическим комплексом (АТШ – протеин S – протеин C) и факторами свертывания приводит к нерегулируемому каскаду свертывания и избыточному тромбообразованию с последующей активацией фибринолиза. Это может стать одной из причин развития маточного кровотечения [20, 31, 32].

Аллель 677T широко распространен в популяции. Частота гомозиготности достигает 10–12%, гетерозиготности – 40% у представителей европейской расы, что может объяснить разницу данных в отношении частоты АМК [33, 34]. Результаты исследований показали, что у женщин с генотипом 677T повышается риск развития невынашивания беременности и преэклампсии. Это коррелирует с данными о влиянии высоких концентраций гомоцистеина в крови на риск развития преэклампсии у беременных.

Сочетание аллеля 677T с другими факторами риска ассоциируется с вероятностью повышения риска развития эндотелиальной дисфункции и избыточного тромбообразования с последующей активацией фибринолиза и возникновением кровотечения [33]. Учитывая представленные данные, можно предположить общность патогенеза развития эндотелиальной дисфункции как при преэклампсии, привычном невынашивании беременности, так и при АМК.

Остается неясным, почему, если основной причиной АМК являются гормональные нарушения, нормализация менструального цикла после отмены гормональных препаратов происходит лишь в половине случаев? Высокая частота рецидивов АМК свидетельствует

о несовершенстве предлагаемых методов лечения или об отсутствии дифференцированных показаний к их применению. Это обосновывает необходимость поиска новых методов профилактики и лечения АМК, а также уточнения ряда аспектов патогенеза.

Роль генетической предрасположенности в патогенезе АМК

Мутации гена МТНFR косвенно влияют на механизмы системы гемостаза. Наиболее изученной мутацией является С677Т [35, 36]. Наличие этой мутации сопровождается гипергомоцистеинемией.

Как показали результаты ретроспективного изучения 700 историй течения беременности и родов, а также анамнеза женщин, родивших девочек в 1990–1996 гг., и оценки состояния здоровья этих девочек по данным профилактических и гинекологических осмотров за 2010–2016 гг., мутация С677Т гена МТНFR играет определенную роль и в развитии маточного кровотечения.

Прямых доказательств влияния мутации С677Т гена МТНFR на развитие маточного кровотечения в литературе не обнаружено. Тем не менее доказано, что данная мутация, с одной стороны, вызывает склонность к образованию тромбозов, с другой – нарушает взаимодействие между антитромботическим комплексом (АТIII-протеин S-протеин С) и факторами каскада свертывания крови. Как следствие – избыточное тромбообразование с дальнейшей активацией фибринолиза, что может послужить пусковым механизмом для развития кровотечения.

Тот факт, что мутация С677Т гена МТНFR приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повышает риск преэклампсии и привычного невынашивания беременности с последующим развитием острого или хронического ДВС-синдрома, при котором гиперкоагуляция сменяется фазой гипокоагуляции с развитием кровотечения, также считается доказанным [37–40].

Основываясь на данных этих исследований, можно предположить, что наличие мутации С677Т гена МТНFR является возможным генетическим фактором, приводящим к развитию маточного кровотечения [41]. Однако средняя длительность АМК у девочек с мутацией С677Т гена МТНFR, по данным различных исследований, составляет $9,6 \pm 4,8$ дня, у девочек с кровотечением без мутации – $10,4 \pm 7,2$ дня.

Достоверных различий в отношении среднего периода задержки менструации до начала маточного кровотечения у девушек с наличием и отсутствием мутации С677Т гена МТНFR не выявлено ($p < 0,95$) [41]. Не установлено и достоверных различий между объемами теряемой крови при маточном кровотечении у девушек с наличием и отсутствием мутации С677Т гена МТНFR.

В рандомизированном контролируемом исследовании изучали концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови (мкмоль/л) у девочек с АМК и их матерей, а также девочек контрольной группы и их матерей ($n = 90$). Как продемонстрировал анализ полученных данных, уровень гомоцистеина в сыворотке крови у всех обследуемых девочек и их матерей не отличался

от физиологической нормы (для детей – 5–7 мкмоль/л, для взрослых – 9–11 мкмоль/л). Не обнаружено и достоверных различий по уровню гомоцистеина в сыворотке крови у девочек и их матерей с мутацией С677Т гена МТНFR и девочек и их матерей без данной мутации. Достоверных отличий в концентрации гомоцистеина в сыворотке крови у девочек с АМК, рожденных от матерей с привычным невынашиванием беременности или преэклампсией в анамнезе, и девочек с АМК, рожденных от беременностей, протекавших без осложнений, не зарегистрировано. Кроме того, не выявлено достоверных различий между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови пациенток с АМК и здоровых девочек. Сопоставляя полученные результаты с гипотезой о влиянии мутации С677Т гена МТНFR на патогенез маточного кровотечения, исследователи пришли к выводу, что уровень гомоцистеина у участников исследования сохранялся в пределах нормы за счет отсутствия декомпенсации в фолатном пути метаболизма. Вместе с тем ученые предположили, что уровень гомоцистеина будет повышаться у девочек и девушек с АМК в анамнезе в момент наступления беременности или, наоборот, не будет иметь тенденции к снижению во время беременности, как и должно быть в норме [41]. Подобное предположение требует дальнейшего углубленного изучения репродуктивного здоровья, а также течения будущих беременностей и родов у девочек и девушек с АМК и мутацией С677Т гена МТНFR.

Результаты одного из исследований позволяют говорить об отсутствии достоверно значимых различий и в показателях свертывающей и противосвертывающей систем периферической крови девочек и девушек как с АМК, так и без них.

Были проведены клинические анализы менструальной крови у девочек и девушек с АМК с наличием или отсутствием мутации С677Т гена МТНFR, а также у девочек контрольной группы ($n = 90$). Проанализировав полученные данные, исследователи сделали заключение, что достоверных различий в показателях клинического анализа менструальной крови у девочек с АМК с наличием и отсутствием мутации С677Т гена МТНFR при сравнении между собой и со здоровыми девочками контрольной группы нет. Основные показатели тромбоцитарного звена менструальной крови стабильны и достоверно не различаются у девочек с АМК как с мутацией С677Т гена МТНFR, так и без нее при сравнении между собой, а также с девочками контрольной группы. Не выявлено и достоверных различий в показателях тромбоцитов периферической и менструальной крови как у девочек с АМК, так и у здоровых девочек. Провести сравнительную оценку этих данных с данными других исследований не представляется возможным из-за отсутствия результатов в доступной литературе. Было высказано предположение о разнице в ответе на гормональную терапию АМК у пациенток с наличием и отсутствием упомянутой выше мутации. Результаты лечения с использованием гормонального препарата (Марвелон по 1/2 таблетки шесть раз в день до прекращения кровотечения с постепенным



снижением дозы до 1/2 таблетки четыре раза в день внутрь в течение десяти дней) также не показали достоверных различий в отношении срока остановки кровотечения как при наличии мутации С677Т гена МТНFR и гиперплазии эндометрия, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, так и при отсутствии данной мутации [41].

Учитывая полученные данные, можно говорить о сопоставимой эффективности гормонального гемостаза АМК у девочек с генетической мутацией и пациенток без нее. Однако при наличии мутации С677Т гена МТНFR, но в отсутствие гиперплазии эндометрия, по данным УЗИ, использование ингибиторов фибринолиза, фолиевой кислоты и витаминов группы В позволяет избежать назначения гормонального гемостаза у 50% обследуемых.

Несмотря на то что во всех описанных исследованиях достоверных различий в системе гемостаза, концентрации гомоцистеина в сыворотке крови и ответе на гормональную терапию не выявлено, прослеживается корреляция между возникновением рецидивов АМК: у девочек с мутацией С677Т гена МТНFR рецидивы регистрируются достоверно чаще (80%), чем у девочек без данной мутации (20%). Эти данные подтверждаются результатами исследований данной на-

учной группы. В течение года под наблюдением находилось 39 пациенток, частота рецидивов АМК у всех обследуемых составляла 7,8% (20 девочек). Из 20 девочек с рецидивами АМК у 12 (60%) лабораторно подтверждено наличие мутации С677Т гена МТНFR в гетеро- или гомозиготном варианте. Из 12 девочек с рецидивами АМК и мутацией С677Т гена МТНFR 8 (66,7%) имели вариант гомозиготной мутации С677Т гена МТНFR, 4 (33,3%) – гетерозиготный вариант мутации. Процент рецидивов АМК при доказанном отсутствии мутации С677Т гена МТНFR составил 9,4% (3 девочки из 32 с отсутствием мутации С677Т гена МТНFR). У матерей девочек с рецидивами АМК и наличием мутации С677Т гена МТНFR в 100% случаев была выявлена данная мутация гена.

Заключение

Несмотря на то что исследователи постоянно возвращаются к изучению различных аспектов маточных кровотечений у девочек-подростков, ряд вопросов, касающихся этиологии и патогенеза заболевания, остается невыясненным. Кроме того, отсутствуют данные сравнительной эффективности методов лечения маточных кровотечений в ювенильном возрасте. Это требует дальнейших исследований в данном направлении. ❀

Литература

1. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S., FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011; 113 (1): 3–13.
2. Caufriez A. Menstrual disorders in adolescence: pathophysiology and treatment. *Horm. Res.* 1991; 36 (3–4): 156–159.
3. ACOG Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108 (5): 1323–1328.
4. Flug D., Largo R.H., Prader A. Menstrual patterns in adolescent Swiss girls: a longitudinal study. *Ann. Hum. Biol.* 1984; 11 (6): 495–508.
5. Widhom O., Kantero R.L. A statistical analysis of the menstrual patterns of 8,000 Finnish girls and their mothers. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1971; 14 (suppl 14): 1–36.
6. Zacharias L., Rand W.M., Wurtman R.J. A prospective study of sexual development and growth in American girls: the statistics of menarche. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1976; 31 (4): 325–337.
7. Finer L.B., Philbin J.M. Trends in ages at key reproductive transitions in the United States, 1951–2010. *Womens Health Issues.* 2014; 24 (3): e271–e279.
8. Esen İ., Oğuz B., Serin H.M. Menstrual characteristics of pubertal girls: a questionnaire-based study in Turkey. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2016; 8 (2): 192–196.
9. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. *J. Adolesc. Health Care.* 1986; 7 (4): 236–244.
10. Hickey M., Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum. Reprod. Update.* 2003; 9 (5): 493–504.
11. Bennett A.R., Gray S.H. What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014; 26 (4): 413–419.
12. Fraser I.S., Warner P., Marantos P.A. Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98 (5 Pt 1): 806–814.
13. ACOG Committee Opinion No. 651: menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet. Gynecol.* 2015; 126 (6): e143–e146.
14. Treloar A.E., Boynton R.E., Behn B.G., Brown B.W. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int. J. Fertil.* 1967; 12: 77–126.
15. Vollman R.F. The menstrual cycle. *Major Probl. Obstet. Gynecol.* 1977; 7: 1–193.
16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“» // www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70252632/

17. Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120 (1): 197–206.
18. Bayer S. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA. J. Am. Med. Assoc.* 1993; 269 (14): 1823.
19. Herman-Giddens M., Slora E., Wasserman R., et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics.* 1997; 99 (4): 505–512.
20. Pecchioli Y., Oyewumi L., Allen L.M., Kives S. The utility of routine ultrasound in the diagnosis and management of adolescents with abnormal uterine bleeding. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2017; 30 (2): 239–242.
21. Claessens E.A., Cowell C.A. Acute adolescent menorrhagia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 139 (3): 277–280.
22. Başaran H.O., Akgül S., Kanbur N.O., et al. Dysfunctional uterine bleeding in adolescent girls and evaluation of their response to treatment. *Turk. J. Pediatr.* 2013; 55 (2): 186–189.
23. Smith Y.R., Quint E.H., Hertzberg R.B. Menorrhagia in adolescents requiring hospitalization. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 1998; 11 (1): 13–15.
24. Oral E., Çağdaş A., Gezer A., et al. Hematological abnormalities in adolescent menorrhagia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2002; 266 (2): 72–74.
25. Falcone T., Desjardins C., Bourque J., et al. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. *J. Reprod. Med.* 1994; 39 (10): 761–764.
26. Wang Y., Zhao L., Feng X., et al. Two-pronged treatment of hemoperitoneum and abnormal uterine bleeding in an adolescent girl with congenital fibrinogen deficiency. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 181.
27. Khrouf M., Terras K. Diagnosis and management of formerly called dysfunctional uterine bleeding according to PALMCOEIN FIGO Classification and the New Guidelines. *J. Obstet. Gynecol. India.* 2014; 64 (6): 388–393.
28. Lemarchand-Beraud T., Zufferey M.M., Reymond M., Rey I. Maturation of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in adolescent girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 54 (2): 241–246.
29. Lemarchand-Béraud T., Zufferey M., Reymond M., Rey I. Maturation of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in adolescent girls. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1982; 37 (9): 588–591.
30. Apter D., Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 57 (1): 82–86.
31. Fraser I., McCarron G., Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 149 (7): 788–793.
32. Jayasinghe Y., Moore P., Donath S., et al. Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* 2005; 45 (5): 439–443.
33. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Логинова О.Н. и др. Генетические аспекты маточных кровотечений пубертатного периода. *Проблемы репродукции.* 2016; 22 (5): 86–92.
34. Chandeying P., Pantasri T. Prevalence of conditions causing chronic anovulation and the proposed algorithm for anovulation evaluation. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015.
35. Weisberg I.S., Jacques P.F., Selhub J., et al. The 1298A>C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis.* 2001; 156 (2): 409–415.
36. Lange L.A., Croteau-Chonka D.C., Marvelle A.F., et al. Genome-wide association study of homocysteine levels in Filipinos provides evidence for CPS1 in women and a stronger MTHFR effect. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (10): 2050–2058.
37. Altomare I., Adler A., Aledort L.M. 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thromb. J.* 2007; 5: 17.
38. Unfried G., Griesmacher A., Weismüller W., et al. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99 (4): 614–619.
39. Hessmer M.J., Luhm R.A., Pearson S.L., et al. Prevalence of prothrombin G20210A factor, FV G1691A (Leiden) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different population determined by multiplex allele-specific risk. *Tromb. Haemost.* 1999; 81 (5): 733.
40. Malhotra H. Dysfunctional uterine bleeding in adolescent. *Apollo Medicine.* 2006; 3 (1): 95–101.
41. Quint E., Smith Y. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *J. Midwifery Womens Health.* 2003; 48 (3): 186–191.

The Role of Homocysteine in the Pathogenesis of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescent Girls

L.D. Shogiradze¹, V.V. Kovaleva², Vikt.V. Kovaleva³

¹ Children's City Polyclinic № 19, St. Petersburg

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

³ St. Petersburg State University

Contact person: Laura D. Shogiradze, laura-leona@yandex.ru

The article discusses the classification of pathologies caused by abnormal uterine bleeding (AMC), the main causes of AMC development. The role of genetic predisposition in the pathogenesis of AMC is analyzed separately.

Key words: homocysteine, abnormal uterine bleeding, teenage girls