

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПЛЄХОВА ОЛЕСЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 618.14-005.1-053.6-036/-037-092-07-08-035(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ПІДХОДУ ДО
ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ
КРОВОТЕЧ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ

за спеціальністю 222 «Медицина»
спеціалізація «Акушерство та гінекологія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Плєхова О. О.

Науковий керівник: **Вигівська Л. А.**, докторка медичних наук, професорка.

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Плехова О. О. Оптимізація клініко-патогенетичного підходу до діагностики і лікування аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2025. Захист відбудеться в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Дисертаційну роботу присвячено розв'язанню актуального питання в акушерстві та гінекології, а саме: уточненню клініко-патогенетичних характеристик виникнення АМКПП для оптимізації лікувально-профілактичних і діагностичних заходів щодо зниження ризику їх виникнення.

Метою дослідження було вдосконалення діагностично-лікувального процесу в дівчат пубертатного періоду з аномальними матковими кровотечами на підставі вивчення нових патогенетичних ланок цього стану.

Для досягнення окресленої мети та вирішення поставлених завдань проаналізовано результати клінічного, лабораторного й інструментального обстеження 130 дівчат ПП віком 10–17 років з АМК (ОГ) та 30 здорових дівчат того самого віку, які проходили медичний огляд (КГ).

Пацієток ОГ залежно від ступеня тяжкості анемії було додатково розподілено на 3 підгрупи: Л – 60 (46,1%), С – 50 (38,5%), Т – 20 (15,4%). Лікування дівчат ОГ проводили в 3 етапи: I – гемостатична терапія в період кровотечі, II – профілактика рецидиву АМК протягом подальших 3 місяців, III – нормалізація функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та усунення оксидативного стресу (ОС).

На I етапі пацієтки ОГ отримували негормональний гемостаз: антифібринолітичні препарати (разова доза 10–25 мг/кг що 8 годин (не

більше за 3 г на добу) протягом 5 днів) та НПЗП (відповідно до інструкції до препарату). За життєвими показаннями з гемостатичною метою згідно з Наказом МОЗ України № 353 від 13.04.2016, 8 пацієнткам (6,2%) ОГ було проведено гістерорезектоскопію. Додатково 38 (63%) дівчатам підгрупи Л, 42 (84%) пацієнткам підгрупи С та всім пацієнткам підгрупи Т було застосовано гормональний гемостаз (КОК з високим умістом етинілестрадіолу (30–50 мкг)). На II етапі лікування з метою профілактики рецидивів АМК пацієнткам призначали терапію з урахуванням типу АМК. Серед дівчат ОГ овуляторні АМК на тлі НЛФ мало 42 (32,3%) пацієнтки, ановуляторні гіперестрогенні АМК – 30 (23,1%), ановуляторні гіпоестрогенні АМК – 54 (41,5%); у 4 (3,1%) пацієнток було менархе. Дівчатам ПП, які вже мали статевий дебют, для профілактики рецидивів АМК та з контрацептивною метою, а також особам з ановуляторними гіпоестрогенними АМК призначали монофазні КОК. Іншим дівчатам залежно від типу АМК було показано високоселективний гестаген – дидрогестерон. Пацієнткам з овуляторними АМК на тлі НЛФ призначали дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу з 15-го по 25-й день МЦ, а при ановуляторних гіперестрогенних АМК – по 10 мг 2 рази на добу з 11-го по 25-й день МЦ. Гормональна терапія тривала 3 місяці. Додатково пацієнтки ОГ перебували під наглядом лікаря-гематолога. Дівчатам з рівнем Hb < 100 г/л призначали препарати заліза. Пацієнткам підгрупи Т з рівнем Hb < 70 г/л за життєвими показаннями вводили еритроцитарну масу. Особам з рівнем Hb > 100 г/л рекомендували дієту з продуктів, багатих на Fe. Дівчатам підгруп С та Т додатково призначали ВМК з умістом цинку й аскорбінової кислоти. На III етапі лікування залежно від типу АМК пацієнток ОГ додатково розподілили на клінічні підгрупи А і В. Пацієнтки в підгрупі А отримували рекомендовану терапію, тоді як у підгрупі В (порівняльна підгрупа) – додаткової терапії не проводили. Зокрема, до IA клінічної підгрупи увійшло 22 пацієнтки з НЛФ, які на III етапі лікування додатково отримували рідкий екстракт плодів прутняка звичайного (*Agnus Castus*), дозування залежно від віку протягом 30 днів, до

ІВ – 20 пацієток з НЛФ, яким додаткову терапію не проводили; до ІІА – 20 пацієток з гіперестрогенною ановуляцією, які на ІІІ етапі лікування додатково отримували високоочищений індол-3-карбінол, 0,4 г 2 рази на добу протягом 30 днів, до ІІВ – 14 пацієток з гіперестрогенною ановуляцією, яким додаткову терапію не проводили; до ІІІА – 30 пацієток з гіпоестрогенною ановуляцією, яким на ІІІ етапі лікування додатково призначали комплексний препарат з вмістом інозиту, вітаміну С, глюконату цинку, вітаміну Е, фолієвої кислоти, 4,8 г на добу, протягом 30 днів, до ІІІВ – 24 пацієтки з гіпоестрогенною ановуляцією, яким додаткову терапію не проводили. Препарати, які приймали пацієтка підгрупи А мали виражений антиоксидантний ефект.

За даними анамнезу визначено важливість преморбідного фону в розвитку АМКПП (обтяжений перебіг вагітності (75,4%), пологів матері (56,9%) та періоду новонародженості (60%), психотравмувальні ситуації (66,1%), наявність супутньої екстрагенітальної (86,1%) і гінекологічної (20%) патології).

У пацієток ОГ встановлено підвищене утворення АФК лейкоцитами, що підтверджує роль ОС у патогенезі АМК. У підгрупах С (566,5 у.о.) і Т (2305,0 у.о.) рівень СІФ DCF перевищував КГ (170,5 у.о.) у 3,3 та 13,5 рази відповідно, що вказує на залучення лейкоцитів до розвитку ОС. В еритроцитах периферичної крові в підгрупі Л (541,5 у.о.) рівень АФК не відрізнявся від КГ (595,5 у.о.), тоді як у підгрупі С (1545,0 у.о.) перевищував показники в КГ у 2,6 рази, а в підгрупі Т (1065,0 у.о.) – в 1,80 рази. Підвищене генерування АФК у підгрупах С і Т могло сприяти еритрозу: рівень анексин V-позитивних еритроцитів у підгрупі Л (2241,0 у.о.) зріс до 6,0%, що у 2,4 рази вище за показники КГ (926,0 у.о.)), а в підгрупах С (3672,0 у.о.) і Т (4450,0 у.о.) – до 9,5% та 16,7% відповідно. СІФ анексину V-FITC перевищував КГ у підгрупі С у 3,96 рази, у підгрупі Т – у 4,80 рази. Найбільші зміни еритрозу спостерігалися в пацієток з тяжкою анемією, що пов'язано з порушенням редокс-гомеостазу.

Експресія TLR4 на лейкоцитах була значно підвищена в пацієнток ОГ: у підгрупі Л (1014,0 у.о.) СІФ СЕА перевищував КГ (487,0 у.о.) у 2,1 раза, у підгрупах С (3439,0 у.о.) і Т (6214,0 у.о.) – у 7,06 та 12,76 раза відповідно. Найвищий рівень експресії відзначався в підгрупі Т (у 6,12 раза більше порівняно з підгрупою Л і в 1,80 раза – з підгрупою С), що корелює зі ступенем тяжкості анемії. Експресія CD14+ на моноцитах крові зростала з підвищенням тяжкості анемії: у підгрупі Л (12,2%) – в 1,7 раза, у підгрупі С (17,1%) – у 2,3 раза відносно КГ (7,3%), у підгрупі Т (26,7%) – у 3,7 раза (перевищуючи дані підгрупи С в 1,5 раза, а підгрупи Л – у 2,2 раза). Отримані результати свідчать про активацію імунної системи на тлі підвищеного ОС, пов'язаного з анемією.

Визначено особливості гормонального фону дівчат ОГ та КГ. У 70,7% пацієнток ОГ спостерігалася гіпофункція щитоподібної залози з підвищеним рівнем ТТГ та зниженими рівнями Т3 і Т4. У підгрупах Л (3,56 мМО/л), С (2,33 мМО/л) і Т (3,18 мМО/л) рівень ТТГ перевищував КГ (1,92 мМО/л) у 1,85; 1,21 і 1,67 раза відповідно, ($p=0,036$, КМУ). Рівні Т3 та Т4 були знижені, найбільше – у підгрупі Т (1,60 нмоль/л – Т3, 110,65 нмоль/л – Т4), ($p=0,049$, КМУ). В ОГ зафіксовано зниження рівнів ПРГ та ГЗСГ на тлі підвищених рівнів ЛГ, ФСГ, Е2, ПРЛ, тестостерону та лептину. У 76,9% дівчат ОГ рівень ПРГ був зниженим. Найнижчі рівні ПРГ (1,98 нмоль/л) та ГЗСГ (52,60 нмоль/л) були у пацієнток підгрупи Л. В пацієнток з ОГ зафіксовано найвищі рівні гормонів: ЛГ (5,25 МО/мл – С, 6,80 МО/мл – Т), ФСГ (6,40МО/л – С), Е2 (125,10 пг/мл – С), ПРЛ (336,10 мМО/л – С, 276,00 мМО/л – Т), тестостерону загального (3,39 нмоль/л – С, 1,90 нмоль/л – Т), лептину (6,11 нг/мл – Л, 7,13 нг/мл –Т). Нормальний рівень Е2 мали 32,3% пацієнток, підвищений – 26,2%, знижений – 41,5%. Підвищений рівень лептину відзначався в 47,69% пацієнток.

Під час проведення УЗД виявлено, що розміри матки дівчат ОГ були збільшеними порівняно з КГ. Медіанне значення ДМ у дівчат підгрупи С (54,0 мм) перевищувало КГ (45,2 мм) в 1,2 раза. Найбільші розміри ТМ

(50,0 мм), виявлені в підгрупах С та Т, перевищували медіанне значення КГ (30,7 мм) в 1,6 раза, у підгрупі Л (47,5 мм) – в 1,5 раза. У 87,7% дівчат ОГ структура ендометрія характеризувалася неоднорідністю, ділянками зниженої та підвищеної ехощільності. ТЕ у підгрупі Л (10,7 мм) перевищувала медіанне значення КГ (6,1 мм) в 1,7 раза, у підгрупі С (11,3 мм) – в 1,8 раза, у підгрупі Т (15,0 мм) – у 2,4 раза. У підгрупі С ОМ (68,3 мм³) перевищував цей показник КГ (58,3 мм³) в 1,1 раза, а в підгрупі Т (72,1 мм³) – в 1,2 раза.

Проведене доплерометричне обстеження виявило достовірне зниження РІ в МА, БА та СА пацієток ОГ (ККУ, КМУ, $p < 0,01$), що було ознакою погіршення тону судин. РІ в МА в підгрупах Л (1,43) і С (1,28) був нижчим за показники КГ (2,02) в 1,4 та 1,6 раза відповідно, а в підгрупі Т (1,17) – в 1,7 раза. РІ в БА був нижчим за значення КГ (0,69) у підгрупі Л (0,61) в 1,1 раза, у підгрупі С (0,56) – в 1,2 раза, у підгрупі Т (0,54) – в 1,3 раза. У підгрупі С РІ в СА (0,75) був зниженим в 1,09 раза, а в підгрупі Т (0,71) – в 1,15 раза щодо КГ (0,82). Виявлено статистично значущу кореляційну залежність між рівнем кортизолу й РІ в МА ($R=0,47$, $p < 0,05$) та між рівнем лептину й РІ в СА ($R=0,49$, $p < 0,05$). У дівчат ОГ було виявлено ехографічні зміни з боку яєчників: у 38,5% пацієток – фолікулярна кіста, у 32,3% – полікістоз яєчників, у 16,9% – кіста жовтого тіла.

У межах виконаного дослідження після лікування спостерігалася позитивна динаміка нормалізації клінічних, лабораторних та інструментальних показників. Частота скарг зменшилася, МЦ був регулярним у 90,7% пацієток. Протягом 6 місяців рецидиви АМК зафіксовано в підгрупі А у 2,7% пацієток, тоді як у підгрупі В вони траплялися в 10,7% випадків. Рівень Нв в ОГ підвищився до $118,5 \pm 3,5$ г/л, рівень Fe в СК – до $15,5 \pm 2,0$ мкмоль/л. Гормональні й інструментальні показники наближалися до значень КГ.

У ході проведеного дослідження створено математичну модель прогнозування ризику виникнення АМК у дівчат ПП, яка базується на

оцінюванні показників гормонального стану й доплерометричного дослідження.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, активні форми кисню, гінекологія, гіперплазія ендометрія, гіпотоламо-гіпофізарно-яєчникова система, гормони, гормонотерапія, доплерометричне дослідження, ериптоз, оксидативний стрес, пубертатний період, репродуктивна система, ультразвукове дослідження.

ABSTRACT

Pliekhova O. O. Optimization of the clinical and pathogenic approach to the diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding during puberty. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care” in the specialty 222 “Medicine”, specialization “Obstetrics and Gynecology”. - Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025. The defense will take place at Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

The dissertation work is devoted to solving a topical issue in obstetrics and gynecology, namely: clarifying the clinical and pathogenic characteristics of the development of AUBPP to optimize therapeutic, preventive and diagnostic measures to reduce the risk of their occurrence.

The study aimed to enhance the diagnostic and treatment procedures for pubescent girls experiencing abnormal uterine bleeding by examining new pathogenic aspects of this condition.

To achieve the outlined goal and solve the set tasks, findings of clinical, laboratory and instrumental examination of 130 girls with AUB aged 10–17 years and 30 healthy girls of the same age who underwent a medical examination (CG) were analyzed.

Patients with AUB, depending on the severity of anemia, were additionally divided into 3 subgroups: L – 60 (46.1%), M – 50 (38.5%), S – 20 (15.4%).

Treatment of girls with AUB was carried out in 3 stages: I – hemostatic therapy during the bleeding period, II – prevention of AUB recurrence for the next 3 months, III – normalization of the function of the hypothalamic-pituitary-ovarian system and elimination of oxidative stress.

At stage I, MG patients received non-hormonal hemostasis: antifibrinolytic drugs (single dose of 10–25 mg/kg every 8 hours (no more than 3 g per day) for 5 days) and NSAIDs (according to the drug leaflet). For vital indications with hemostatic purposes in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 353 dated 13.04.2016, 8 MG patients (6.2%) underwent hysteroresectoscopy. Additionally, 38 (63%) girls in subgroup L, 42 (84%) patients in subgroup M and all patients in subgroup S received hormonal hemostasis (COCs with a high content of ethinylestradiol (30–50 µg)). At stage II of treatment, in order to prevent relapses of AUB, the patients were prescribed therapy taking into account the type of AUB. Among the girls of the MG, 42 (32.3%) patients had ovulatory AUB on the background of LPD, 30 (23.1%) had anovulatory hyperestrogenic AUB, 54 (41.5%) had anovulatory hypoestrogenic AUB; 4 (3.1%) patients had menarche. PP girls who had already had their sexual debut were prescribed monophasic COCs to prevent the recurrence of AUB and for contraceptive purposes, as well as those with anovulatory hypoestrogenic AUB. Other girls, depending on the type of AUB, were prescribed dydrogesterone, a highly selective progestogen. Patients with ovulatory AUB on the background of LPD were prescribed dydrogesterone 10 mg 2 times a day from the 15th to the 25th day of the menstrual cycle, and those with anovulatory hyperestrogenic AUB 10 mg 2 times a day from the 11th to the 25th day of the menstrual cycle. Hormonal therapy lasted 3 months. Additionally, MG patients were under the supervision of a hematologist. Girls with Hb level <100 g/l were prescribed iron agents. Patients of subgroup S with Hb level <70 g/l were administered erythrocyte mass according to vital indications. Individuals with Hb level >100 g/l were recommended a diet of foods rich in Fe. Girls of subgroups M and S were additionally prescribed IUDs containing zinc and ascorbic acid. At the 3rd stage of

treatment, depending on the type of AUB, MG patients were additionally divided into clinical subgroups A and B. Patients in subgroup A received the recommended therapy, while in subgroup B (comparative subgroup) no additional therapy was performed. In particular, the IA clinical subgroup included 22 patients with LPD, who at the 3rd stage of treatment additionally received liquid extract of common castor fruit (*Agnus Castus*), dosage depending on age for 30 days, IB group comprised 20 patients with LPD, who were not given additional therapy; IIA involved 20 patients with hyperestrogenic anovulation, who at the 3rd stage of treatment additionally received highly purified indole-3-carbinol, 0.4 g 2 times a day for 30 days, IIB group had 14 patients with hyperestrogenic anovulation, who were not given additional therapy; IIIA group consisted of 30 patients with hypoestrogenic anovulation, who at stage III of treatment were additionally prescribed a complex agent containing inositol, vitamin C, zinc gluconate, vitamin E, folic acid, 4.8 g per day for 30 days, IIIB group amounted for 24 patients with hypoestrogenic anovulation, who were not given additional therapy. The drugs taken by patients in subgroup A had a pronounced antioxidant effect.

Medical history assessment showed the importance of the premorbid background in the development of AUBPP (complicated pregnancy (75.4%), childbirth (56.9%) and the neonatal period (60%), psychotraumatic situations (66.1%), the presence of concomitant extragenital (86.1%) and gynecological (20%) disorders).

MG patients were found to have increased ROS formation by leukocytes, which confirms the role of OS in AUB development. In subgroups M (566.5 c.u.) and S (2305.0 c.u.), the level of SIF DCF exceeded that of CG (170.5 c.u.) by 3.3 and 13.5 times, respectively, which indicates the involvement of leukocytes in the development of OS.

In peripheral blood erythrocytes in subgroup L (541.5 c.u.), the level of ROS did not differ from that in CG (595.5 c.u.), while in subgroup M (1545.0 c.u.) it exceeded the indicators in CG by 2.6 times, and in subgroup S (1065.0 c.u.) by 1.80 times. Increased generation of ROS in subgroups M and S could contribute to

eryptosis: the level of annexin V-positive erythrocytes in subgroup L (2241.0 c.u.) increased to 6.0%, which is 2.4 times higher than the indicators in CG (926.0 c.u.), and in subgroups M (3672.0 c.u.) and S (4450.0 c.u.) to 9.5% and 16.7%, respectively. CIF of annexin V-FITC exceeded that of CG in subgroup M by 3.96 times, in subgroup S by 4.80 times. The greatest changes in eryptosis were observed in patients with severe anemia, which is associated with a violation of redox homeostasis. TLR4 expression on leukocytes was significantly increased in MG patients: in subgroup L (1014.0 c.u.) CIF of CEA exceeded that of CG (487.0 c.u.) by 2.1 times, in subgroups M (3439.0 c.u.) and S (6214.0 c.u.) by 7.06 and 12.76 times, respectively. The highest level of expression was noted in subgroup S (6.12 times more compared to subgroup L and 1.80 times to subgroup M), which correlates with the severity of anemia. CD14⁺ expression on blood monocytes increased with increasing severity of anemia: in subgroup L (12.2%) – 1.7 times, in subgroup M (17.1%) – 2.3 times compared to CG (7.3%), in subgroup S (26.7%) – 3.7 times (exceeding the data of subgroup M by 1.5 times, and subgroup L by 2.2 times). The results indicate activation of the immune system against the background of increased OS associated with anemia.

The hormonal background of MG and CG girls was determined. 70.7% of MG patients had hypothyroidism with elevated TSH levels and reduced T3 and T4 levels. In subgroups L (3.56 mIU/L), M (2.33 mIU/L) and S (3.18 mIU/L) the TSH level exceeded that of CG (1.92 mIU/L) by 1.85; 1.21 and 1.67 times, respectively, ($p=0.036$, MWW). T3 and T4 levels were reduced, most of all in subgroup S (1.60 nmol/L – T3, 110.65 nmol/L – T4), ($p=0.049$, MWW). In the MG, a decrease in the levels of PTH and SHBG was recorded against the background of increased levels of LH, FSH, E2, PRL, testosterone and leptin. In 76.9% of the MG girls, the level of PTH was reduced. The lowest levels of PTH (1.98 nmol/l) and SHBG (52.60 nmol/l) were in patients of the L subgroup. MG patients were found to have the highest levels of hormones: LH (5.25 IU/ml–S, 6.80 IU/ml–T), FSH (6.40 IU/l–S), E2 (125.10 pg/ml–S), PRL (336.10 mIU/l–S, 276.00 mIU/l–T), total testosterone (3.39 nmol/l–S, 1.90 nmol/l–T), leptin (6.11 ng/ml–L, 7.13 ng/ml–T).

32.3% of patients had a normal E2 level, 26.2% had an increased one, and 41.5% had a decreased one. Elevated leptin levels were noted in 47.69% of patients.

According to ultrasound findings, the uterus sizes of MG girls were increased compared to CG. The median value of UF in girls of subgroup M (54.0 mm) exceeded the median value of CG (45.2 mm) by 1.2 times. The largest sizes of UW (50.0 mm), found in subgroups M and S, exceeded the median value of CG (30.7 mm) by 1.6 times, in subgroup L (47.5 mm) by 1.5 times. In 87.7% of MG girls the structure of the endometrium was characterized by heterogeneity, areas of reduced and increased echodensity. EW in subgroup L (10.7 mm) exceeded the median value of CG (6.1 mm) by 1.7 times, in subgroup C (11.3 mm) by 1.8 times, in subgroup M (15.0 mm) by 2.4 times. In subgroup M, MV (68.3 mm³) exceeded this indicator of CG (58.3 mm³) by 1.1 times, and in subgroup S (72.1 mm³) by 1.2 times.

Doppler examination revealed a significant decrease in RI in UA, BA and SA of MG patients (MWT, MWW, $p < 0.01$), which was a sign of deterioration of vascular tone. RI in UA in subgroups L (1.43) and M (1.28) was lower than CG (2.02) values by 1.4 and 1.6 times, respectively, and in subgroup S (1.17) by 1.7 times. RI in BA was lower than the CG (0.69) values in subgroup L (0.61) by 1.1 times, in subgroup M (0.56) by 1.2 times, in subgroup S (0.54) by 1.3 times. In subgroup M, the RI in SA (0.75) was reduced by 1.09 times, and in subgroup S (0.71) by 1.15 times compared to CG (0.82). A statistically significant correlation was found between the level of cortisol and RI in UA ($R = 0.47$, $p < 0.05$) and between the level of leptin and RI in SA ($R = 0.49$, $p < 0.05$). MG girls were found to have the following ultrasound changes in the ovaries: follicular cyst in 38.5% of patients, polycystic ovary syndrome in 32.3%, corpus luteum cyst in 16.9%.

Within the framework of the study, there was a positive trend in the normalization of clinical, laboratory, and instrumental indicators following treatment. The frequency of presenting symptoms decreased, MC was regular in 90.7% of patients. Within 6 months, recurrences of AUB were recorded in subgroup A in 2.7% of patients, while in subgroup B they occurred in 10.7% of

cases. The Hb level in MG increased to 118.5 ± 3.5 g/l, serum Fe level to 15.5 ± 2.0 $\mu\text{mol/l}$. Hormonal and instrumental indicators approached the values of CG.

During the study, a mathematical model was developed to predict the risk of AUB in PP girls. This model is based on evaluating hormonal status and conducting Doppler examinations.

Keywords: abnormal uterine bleeding, reactive oxygen species, gynecology, endometrial hyperplasia, hypothalamic-pituitary-ovarian system, hormones, hormone therapy, Doppler study, eryptosis, oxidative stress, puberty, reproductive system, ultrasound examination.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати:

1. Наконечна ОА, Вигівська ЛА, Плехова ОО. Генерація активних форм кисню в лейкоцитах при аномальних маткових кровотечах пубертатного періоду. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2024;2(54):41-46 *(Здобувачка провела клінічні дослідження, статистичне оброблення одержаних результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку)*.

2. Vygivska LA, Radzishavska YB, Pliekhova OO. Features of pregnancy and childbirth in mothers and girls suffering from abnormal uterine bleeding during puberty. Wiad Lek. 2024;77(9):1740-1744. doi: 10.36740/WLek/193759 *(Здобувачка провела клінічні дослідження, статистичне оброблення одержаних результатів, узагальнила результати, підготувала статтю до друку)*.

3. Vygivska LA, Nakonechna OA, Pliekhova OO. Generation of reactive oxygen species in erythrocytes and eryptose processes in adolescents with abnormal uterine bleeding. Bulletin of problems in biology and medicine. 2024;4(175):275-283. doi: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-275-282 *(Здобувачка*

провела клінічні дослідження, узагальнила результати, підготувала статтю до друку).

4. Vygivska LA, Pliekhova OO. Ultrasonic and doplerometric characteristics of the state of pelvic organs in pubertate girls with abnormal uterine bleeding depending on the degree of anemia severity. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1(176):174-183. doi: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-174-183 *(Здобувачка провела клінічні дослідження, узагальнила результати, підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Tuchkina I, Pliekhova O. Abnormal uterine bleeding in adolescents as a common medical problem of demographic situation in Ukraine. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2022;270:e68. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.231.

6. Pliekhova O, Vygivska L. Abnormal uterine bleeding in adolescent girls against the backdrop of stressful situations. In: Scientific forum: theory and practice of research: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference; 2024 April 5; Valencia. Valencia, Kingdom of Spain: International Center of Scientific Research; 2024. P. 81.

7. Pliekhova O. The peculiarities of the establishment of menstrual function in the pubertal period. Пріоритетні напрямки перинатальної медицини: матеріали V міжнародної наук.-практ. конф.; 2024 Квіт. 19; Харків. Харків: ХНМУ; 2024. С. 94-97.

8. Плехова ОО. Структура екстрагенітальної патології в дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2024 Січ. 20-22; Харків. Харків: ХНМУ; 2024. С. 234-235.

9. Вигівська ЛА, Плехова ОО, Благовещенський РС. Особливості функції щитоподібної залози в дівчат пубертатного періоду з аномальними

маковими кровотечами. Світ наукових досліджень. Вип. 35: Матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції; 2024 Листоп. 20-21; Тернопіль. Тернопіль: ФОП Шпак В. Б.; 2024. С. 227-230.

10. Pliekhova OO. Hormonal background characteristics in pubertal girls with abnormal uterine bleeding depending on anemia severity. Охорона здоров'я дітей та підлітків. 2024;1-2:270.

11. Вигівська ЛА, Плехова ОО. Особливості кровообігу в маткових артеріях при аномальних маткових кровотечах у дівчат пубертатного періоду. Охорона здоров'я дітей та підлітків. 2024;1-2:246.

12. Плехова ОО, Благовещенський РС, Ракитянський Ю. Прогнозування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 Лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025. С. 37-39.

13. Плехова ОО, Благовещенський РС, Ракитянський Ю. Лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 Лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025. С. 35-37.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

14. Vygivska LA, Rudenko LA, Pliekhova OO, Rakytianskyi IY. Abnormal uterine bleeding and its causes. Literature review. Pol Merkur Lekarski. 2024;52(4):457-461. doi: 10.36740/Merkur202404112 (*Здобувачка вивчила дані сучасної світової літератури, проаналізувала й узагальнила отримані дані, підготувала статтю до друку*).

15. Vygivska LA, Blahoveshchenskyi RY, Blahoveshchenskyi YV, Radzischevska YB, Guz IA, Buhaiova OV, Pliekhova OO. Characteristics of the hormonal background in women with abnormal uterine bleeding and extragenital

disorders. Wiad Lek. 2024;77(7):1346-1353. doi: 10.36740/WLek202407107
(Здобувачка провела клінічні дослідження, сформулювала висновки,
підготувала статтю до друку).

16. Плехова ОО. Сучасний стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків та проблеми аномальних маткових кровотеч як його складової (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2024;1(172):61-69. doi: 10.29254/2077-4214-2024-1-172-61-69 (Здобувачка вивчила дані сучасної світової літератури, проаналізувала й узагальнила отримані дані, підготувала статтю до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 ОПТИМІЗАЦІЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ В ПУБЕРТАТНОМУ ВІЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
1.1. Сучасний стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків.....	28
1.2. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду й етіопатогенетичні механізми їхнього виникнення.....	34
1.3. Роль оксидативного стресу, активних форм кисню й імунних факторів у патогенезі аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду.....	42
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.	50
2.2. Характеристика менструальної функції в пацієток основної та контрольної груп.	62
2.3. Методи дослідження та лікування.....	67
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕРУВАННЯ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ ЛЕЙКОЦИТАМИ Й ЕРИТРОЦИТАМИ ПЕРИФЕРІЧНОЇ КРОВІ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕНСИВНОСТІ ПРОЦЕСІВ ЕРИПТОЗУ ЕРИТРОЦИТІВ У ПАЦІЄТОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ	84
3.1. Визначення процесів інтенсивності генерування АФК лейкоцитами периферичної крові здорових дівчат та пацієток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.	84
3.2. Визначення генерування АФК еритроцитами периферичної крові здорових дівчат та пацієток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.....	91
3.3. Визначення інтенсивності процесів ериптозу в здорових дівчат та пацієток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.	97

3.4. Визначення експресії TLR4-рецепторів на лейкоцитах у здорових дівчат та пацієток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.	102
3.5. Визначення рівня експресії CD14 як компонента рецепторного комплексу CD14/TLR4/MD2 на поверхні моноцитів крові в здорових дівчат та пацієток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.....	105
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ В ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ АНЕМІЇ.	112
РОЗДІЛ 5 ЕХОГРАФІЧНІ ТА ДОПЛЕРОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА В ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ АНЕМІЇ	125
РОЗДІЛ 6 ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ З АМК ПІСЛЯ КОРЕГУВАННЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ І ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ АМК У ЦІЄЇ КАТОГОРІЇ ПАЦІЄТОК.....	143
6.1. Особливості головних клінічних, лабораторних й інструментальних показників у дівчат ПП з АМК після проведеної терапії.	143
6.2. Прогнозування виникнення АМК у дівчат ПП.	164
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	172
ВИСНОВКИ	204
РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	207
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	209
Додаток А	241
Додаток Б.....	244

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- АМК – аномальні маткові кровотечі;
- АМКПП – аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду;
- АТ – артеріальний тиск;
- АФК – активні форми кисню;
- АФН – активні форми нітрогену;
- БА – базальна артерія;
- ВМК – вітамінно-мінеральні комплекси;
- ВРО – вільнорадикальне окислення;
- ВРП – вільнорадикальні процеси;
- ГЗСГ – глобулін, що зв’язує статеві гормони;
- ДГЕА-С – дегідроепіандростерон-сульфат;
- ДМ – довжина матки;
- ДХФ (DCF) – дихлорфлюоресцеїн;
- Е2 – естрадіол;
- ЕП – екстрагенітальна патологія;
- ЕФС – екстерналізація фосфатидилсерину;
- ЗВРП – затримки внутрішньоутробного росту плода;
- ЗДА – залізодефіцитна анемія;
- К – кортизол;
- КАК – клінічний аналіз крові;
- КГ – контрольна група;
- КВ – критерій Вілкоксона;
- ККУ – критерій Краскела-Уолліса;
- КМУ – критерій Мінна-Уїтні;
- КОК – комбіновані оральні контрацептиви;
- КШК – криві швидкості кровотоку;
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон;
- ЛПС – ліпополісахариди;

ЛСБ – ліпополісахарид-зв'язувальний білок;
МА – маткова артерія;
МЗ – медіанне значення;
МПБ № 1 - КНП «Міський пологовий будинок № 1» ХМР
(Харківська міська рада);
МФ – менструальна функція;
МЦ – менструальний цикл;
НЛФ – недостатність лютеїнової фази;
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати;
ОГ – основна група;
ОМ – об'єм матки;
ОС – оксидативний стрес;
ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти;
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;
ПП – пубертатний період;
ПРГ – прогестерон;
ПРЛ – пролактин;
ПФЦ – пентозо-фосфатний цикл;
РЕ – рак ендометрія;
СА – спіральна артерія;
СІФ – середня інтенсивність флюоресценції;
СК – сироватка крові;
ССС – серцево-судинна система;
Т3 – трийодтиронін;
Т4 – тироксин вільний;
ТЕ – товщина ендометрію;
ТМ – товщина матки;
ТТГ – тиреотропний гормон;
у.о. – умовні одиниці;
УЗД – ультразвукове дослідження;

ФЛ – фосфоліпіди;
ФС – фосфатидилсерин;
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон;
ХНМУ – Харківський національний медичний університет;
ХОДКЛ № 1 - Харківська обласна дитяча клінічна лікарня №1;
ЦНС – центральна нервова система;
ЧСС – частота серцевих скорочень;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
ШМ – ширина матки;
СА-125 – раковий антиген 125 (cancer antigen 125);
СЕА – раковий ембріональний антиген (cancer embryonic antigen);
EDV - кінцева діастолічна швидкість кровотоку;
Fe – сироваткове залізо;
Hb – гемоглобін;
PI - пульсаційний індекс;
PSV – максимальна систолічна швидкість кровотоку;
TAMX - усереднена за часом швидкість кровотоку (V_{cp});
TLR – тол - подібні рецептори;
TLR4 – тол-подібний рецептор 4.

ВСТУП

Актуальність теми. Одним з пріоритетних завдань системи охорони здоров'я України та світу на сьогодні є збереження здоров'я жінок. Це вимагає спостереження ще на етапі внутрішньоутробного розвитку, яке триває після народження дівчинки. Кожна здорова дівчинка зміцнює репродуктивний потенціал нації [76, 32].

Фізіологічно нормальна менструальна функція є одним з основних компонентів здоров'я в цілому, оскільки в переважній більшості жінок вона існує протягом усього життя — від менархе до менопаузи. [170]. Однак у певного відсотка жінок у світі менструальна функція може негативно впливати на фізичний, психічний та соціальний комфорт [156].

АМКПП – одна з найпоширеніших проблем, що впливає на стан здоров'я дівчат [132] і погіршує якість їхнього життя. Основною причиною виникнення АМК у дівчаток-підлітків є незрілість або дисрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [210]. На сьогодні провідну роль у розвитку АМК відіграє хронічний стрес, що особливо актуально під час війни, та епідемії ковіду [22]. В умовах постійного зростання стресогенного й техногенного навантаження в нашому суспільстві ключового значення набуває ЕП, що має певний вплив на розвиток порушень репродуктивної функції. У критичну зону потрапляють підлітки, які й становлять репродуктивний потенціал країни та підпадають під уразливий вплив стресогенних ситуацій. Зокрема, на сьогодні у світі спостерігається тенденція до підвищення частоти ожиріння та надлишкової ваги серед підлітків [31]. В умовах несприятливого екологічного впливу частота ЕП не має тенденції до зниження і все частіше ускладнює нормальний перебіг менструальної функції [64].

Питання ведення пацієток з АМК, з огляду на динаміку зростання частоти цієї патології в структурі загальної гінекологічної захворюваності, на

сьогодні вимагає ретельної уваги клініцистів і регламентоване великою кількістю протоколів [28, 27], однак усі вони потребують персоніфікованого підходу до кожної пацієнтки, систематичного перегляду згідно з оновленими міжнародними рекомендаціями та результатами нових клінічних досліджень [3].

З огляду на все вищевикладене, проблема АМК у дівчат ПП на сьогодні є актуальною та потребує інноваційних методів удосконалення діагностики, лікування та профілактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Вибраний напрямок дослідження пов'язаний з науковою діяльністю і входить до тематичного плану наукової діяльності Харківського національного медичного університету як фрагмент науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології і кафедри акушерства, гінекології, дитячої гінекології та медичної генетики «Клініко-патогенетичні особливості та шляхи корекції патологічних станів репродуктивної системи жіночого організму в різні вікові періоди», номер Державної реєстрації 0119U002904 (2019-2021 рр.) і «Оптимізація клініко-діагностичних та лікувальних підходів щодо ведення гінекологічних хворих з урахуванням віку та наявності екстрагенітальної патології», номер Державної реєстрації 0122U000257 (2022-2024 рр.).

Мета дослідження: удосконалення діагностично-лікувального процесу в пацієнток пубертатного періоду з аномальними матковими кровотечами на підставі вивчення нових патогенетичних ланок цього стану.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати особливості анамнезу, супутньої патології та перебігу аномальних маткових кровотеч у пацієнток пубертатного періоду.

2. Вивчити процеси генерації активних форм кисню лейкоцитами й еритроцитами периферичної крові та інтенсивність еритроцитозу еритроцитів крові в пацієнток пубертатного періоду з аномальними матковими кровотечами та анемією різного ступеня тяжкості.

3. Визначити експресію TLR4 на лейкоцитах і дослідити рівень експресії CD14⁺ на поверхні моноцитів периферичної крові як компонент рецепторного комплексу CD14/TLR4/MD2 у пацієток пубертатного періоду з аномальними матковими кровотечами та анемією різного ступеня тяжкості.

4. Установити особливості гормонального фону пацієток пубертатного періоду з аномальними матковими кровотечами й анемією різного ступеня тяжкості.

5. Визначити ультразвукові характеристики органів малого таза та маткового кровотоку пацієток пубертатного періоду з аномальними матковими кровотечами й анемією різного ступеня тяжкості.

6. Розробити і впровадити в клінічну практику лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження ризику та попередження виникнення рецидивів АМКПП.

Об'єкт дослідження: аномальні маткові кровотечі в пацієток пубертатного періоду.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, лабораторно-інструментальні показники: маркери ОС, гормональний стан, ультразвукові особливості матки і яєчників, матковий кровоток, лікувальні й протирецидивні заходи для дівчат ПП з АМК.

Методи дослідження: анамнестичні, клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, математико-статистичні.

Наукова новизна

На основі комплексного дослідження представлено обґрунтування й теоретичне узагальнення рішення наукового завдання з удосконалення процесу діагностики й лікування АМКПП на підставі вивчення нових патогенетичних ланок.

Доведено, що АМКПП розвиваються на несприятливому преморбідному фоні (82%). Першочергової уваги потребують такі чинники: особливості перебігу вагітності (75,4%) та пологів (56,9%) у матерів

обстежуваних пацієнток, та ускладнення періоду новонародженості (60%). У пацієнток в анамнезі виявлено: психотравмувальні ситуації (43%), наявність супутньої гінекологічної (20%) й екстрагенітальної патології (86,1%). АМКПП розвивалися на тлі перенесених запальних захворювань (15,4%), нерегулярного менструального циклу (67,7%), рецидивів АМК (70,7%). У структурі супутньої ЕП провідне місце посідали: зайва вага (47,7%), захворювання ШКТ (36,9%), патологія щитоподібної залози (26,1%), захворювання ССС (23,2%). У 46% обстежених виявлено одночасне поєднання декількох екстрагенітальних захворювань.

Доведено, що анемія, спричинена АМКПП, супроводжується підвищенням ОС, який проявляється збільшенням утворення АФК лейкоцитами й еритроцитами. У пацієнток із середньою та тяжкою анемією виявлено значне посилення цих процесів, що може призводити до пошкодження клітин, апоптозу та загибелі еритроцитів (ериптозу).

Установлено, що експресія TLR4 і його пов'язаного рецепторного комплексу на CD14⁺ імунних клітинах крові прямо корелює з тяжкістю анемії. Це свідчить про те, що активація імунних механізмів, зокрема через TLR рецептори, може бути важливою частиною патогенезу анемії на тлі ОС.

Поглиблено наукові дані про ехографічні особливості стану внутрішніх статевих органів, властивості маткової гемодинаміки залежно від ступеня тяжкості анемії в дівчат ПП. Доведено, що об'єктивними маркерами порушення маткової гемодинаміки є зниження PI у маткових, базальних і спіральних артеріях у дівчат з АМКПП.

Розширено наукові знання про стан гіпофізарно-наднирничково-яєчникової системи, щитоподібної залози та деяких показників жирової тканини шляхом доповнення даних про гормональний дисбаланс у пацієнток з АМКПП. У значній кількості обстежених пацієнток (81,5%) з АМКПП й анемією різного ступеня тяжкості виявлено зниження ПРГ і ГЗСГ за підвищеного рівня ЛГ, ФСГ, гіперестрогенемії, гіперпролактинемії,

гіперандрогенемії та гіперлептинемії. Зазначені зміни в 70,7% перебігали на тлі гіпофункції щитоподібної залози.

Розроблено математичну модель прогнозування виникнення АМКПП, яка заснована на комплексному дослідженні. Ця модель має чутливість 85% та специфічність 75%.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення роботи полягає в своєчасній діагностиці, прогнозуванні розвитку АМКПП та проведенні лікувально-профілактичних заходів. Встановлено ключові фактори ризику розвитку АМКПП (обтяжений перебіг вагітності та пологів у матерів, обтяжений перебіг новонародженості, психотравмувальні ситуації, наявність гінекологічних та екстрагенітальних патологій). Доведено роль ОС в розвитку АМКПП.

Виявлено основні зміни гормонального фону в дівчат з АМКПП. З урахуванням даних гормонального рівня й ультразвукових параметрів органів малого таза, доцільно визначати тип АМКПП, що дає змогу диференційованого підходу до лікувальної тактики цих пацієнток.

За допомогою ехографічних і доплерометричних методів дослідження виявлено основні патологічні зміни з боку органів малого таза. Обґрунтовано цінність вимірювання показників PI в маткових артеріях як прогностичного доплерометричного маркера при обстеженні пацієнток з АМКПП.

На основі використання сучасних методів обстеження створено математичну модель, яка дає змогу своєчасно спрогнозувати ризик виникнення АМКПП.

На підставі клініко-анамнестичних, гормональних, ехографічних, доплерометричних даних, отриманих у роботі, удосконалено підходи до персоніфікованих комплексних лікувально-профілактичних заходів. Обґрунтовано доцільність використання як гормональних, так і негормональних препаратів, які допомагають нормалізувати гормональний

баланс у пацієнок ПП й усунути ОС, який ускладнює перебіг АМКПП, що сприяє оптимізації якості надання медичної допомоги.

Доведено, що розроблені комплексні лікувально-профілактичні заходи, засновані на застосуванні гемостатичної терапії, коригуванні гормонального гомеостазу, призначенні препаратів щодо усунення ОС, лікуванні супутньої екстрагенітальної патології, сприяють зниженню ризику виникнення рецидивів АМКПП.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну роботу гінекологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова» ХМР, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Матеріали дослідження використовуються в навчальному і науковому процесі кафедр акушерства, гінекології, дитячої гінекології та медичної генетики, кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувачки. Спільно з науковим керівником дисертантка визначила науковий напрямок дослідження.

Дисертантка особисто провела патентно-інформаційний пошук й аналіз наукової літератури за темою роботи.

Самостійно обстежено 130 пацієнок ПП з АМК та 30 практично здорових дівчат ПП, які звернулися для проходження медичного огляду. Збір анамнезу, клінічні й інструментальні дослідження виконано особисто або за безпосередньою участю авторки.

Дисертантка за допомогою наукового керівника розробила та запропонувала тактику лікування пацієнок з АМКПП. Крім того, авторка проаналізувала одержані результати, виконала їх статистичне оброблення, узагальнила результати дослідження, сформулювала висновки дисертації та практичні рекомендації; підготувала матеріал для публікацій.

Апробація результатів дослідження. Результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, було представлено на таких наукових заходах: Пленум Асоціації акушер-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (секція з дитячої та підліткової гінекології), м. Ужгород, 5-6 жовтня 2023; Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», 15-17 січня 2024 м. Харків, ХНМУ; V International Scientific and Theoretical Conference, April 5, 2024; Valencia. Valencia; V Науково-практична конференція «Пріоритетні напрямки перинатальної медицини», 19 квітня 2024 р., м. Харків; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», ДУ «ІОЗДП НАМНУ», 13-14 листопада 2024, м. Харків; Міжнародна мультидисциплінарна наукова інтернет-конференція «Світ наукових досліджень. Випуск 35», 20-21 листопада 2024, м. Ополе, Польща; Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», 5-7 лютого 2025 м. Харків.

Публікації за темою дисертації. Оpubліковано 16 наукових робіт, зокрема 7 статей у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, з них 3 - у виданнях, з наукометричної бази «Scopus», та 9 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертацію викладено на 208 сторінках друкованого тексту, що включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, шість розділів власних досліджень, аналіз й узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, що містить 261 джерело (40 кирилицею, 221 латиницею), і становить за обсягом 31 сторінку. Роботу ілюстровано 40 таблицями, 66 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОПТИМІЗАЦІЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ В ПУБЕРТАТНОМУ ВІЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасний стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків.

Найбільшим внеском в інтелектуальний і моральний резерв суспільства є забезпечення здоров'я дітей у ранньому, дитячому та підлітковому віці. Особливо актуальним і важливим стає завдання створити умови для збереження здоров'я дівчаток і дівчат-підлітків як майбутніх матерів [159, 201]. Питання збереження їхнього репродуктивного здоров'я набуває у сучасних умовах розвитку суспільства першочергового значення.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає підлітків як осіб віком від 10 до 19 років [250]. Сьогодні у світі налічується близько 1,3 мільярда дівчат-підлітків, які становлять одну шосту частину населення світу. Існує припущення, що цей показник буде зростати до 2050 року, що насамперед стосується країн з низьким і середнім рівнем доходу [250]. Дівчата становлять половину підліткового населення. На жаль, конкретним викликам і проблемам, з якими стикаються дівчата-підлітки, не завжди приділяється достатня увага [169, 196]. А ця категорія населення є найбільш беззахисною та вразливою, частіше схильна до переходу від здоров'я до хвороби, особливо в сучасних умовах, пов'язаних із такими серйозними життєвими ситуаціями, як воєнні дії, пандемії, соціальна й економічна нестабільність [126, 139].

Одним з найважливіших компонентів здоров'я людини є здоров'я репродуктивної системи. Планування його забезпечення, особливо щодо жінок і дівчат, є одним з важливих кроків у підтриманні здоров'я сім'ї та суспільства. Репродуктивне здоров'я – інтегральне поняття, що характеризує здатність до відтворення роду.

За визначенням ВООЗ, репродуктивне здоров'я — це стан повного фізичного, розумового та соціального добробуту, а не лише відсутність хвороби, дисфункції чи вади [252].

Репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків у сучасних умовах викликає тривогу в усьому світі [127]. Серед цієї категорії населення існує тенденцією до зниження темпу психоемоційного та фізичного розвитку, збільшення кількості хронічних захворювань із рецидивуючим перебігом [173, 246]. Проблема репродуктивного здоров'я дівчат та їхнього репродуктивного потенціалу як майбутніх матерів привертає пильну увагу фахівців, оскільки поряд з медичною значущістю набуває все більшої соціальної ваги через несприятливу демографічну ситуацію. Негативні тенденції в медико-демографічній ситуації (зростання захворюваності населення, його старіння, екологічні й емоційні стреси) наполегливо диктують необхідність приділити особливу увагу репродуктивному здоров'ю підростаючого покоління [23].

Відомо про безпосередній зв'язок здоров'я жінок раннього репродуктивного віку зі станом здоров'я дівчаток-підлітків, оскільки ті відхилення, які трапляються в підлітковому віці, згодом клінічно виявляються в репродуктивному періоді [66]. Сьогоднішні умови загострили проблему відтворення населення, оскільки через війну загинула або була скалічена значна кількість осіб фертильного віку. До того ж частина молодих людей вимушено мігрували до інших країн [30]. В Україні проти економічно розвинутих країн світу відзначається збільшення темпу поширеності хвороб серед підлітків на 73,7% [19], зокрема, низький рівень репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків [24, 38].

Основні проблеми охорони здоров'я, з якими стикаються дівчата в пубертатному періоді, пов'язані з ранньою вагітністю, вищими показниками материнської та дитячої смертності, захворюваннями, що передаються статевим шляхом, інфекціями репродуктивної системи, ВІЛ/СНІД тощо [67, 139, 244]. Гінекологічна захворюваність серед дівчат-підлітків заслуговує на особливу увагу. Р. Kumar et al. [153] повідомили, що

майже одна четверта дівчат-підлітків страждає на гінекологічні захворювання, і лише одна третина з них звернулася по медичну допомогу. В. Regu et al. [200] виявили, що на розлади менструального циклу припадає 67,11% скарг, на вагінальні виділення — 18,68% випадків, на інфекції, що передаються статевим шляхом — 9,8%. Найчастіше в дівчат молодшого шкільного віку спостерігаються запальні захворювання зовнішніх і внутрішніх статевих органів [118, 228], що впливає на репродуктивне здоров'я в майбутньому й часто викликає сильне занепокоєння в дітей та їхніх батьків [125]. Так, за інформацією Н. Gao et al. [121], найбільш поширеними збудниками вагінальних інфекцій є *Haemophilus influenzae* (31,42%), *Streptococcus pyogenes* (27,74%), *Candida albicans* (14,09%), *Escherichia coli* (8,51%) і *Staphylococcus aureus* (6,35%).

Злоякісні гінекологічні новоутворення зрідка трапляються в педіатричній та підлітковій популяції, де становлять, за одними даними, 17 випадків на 100 000 осіб [42], за іншими, вони становлять 4,2% [249] та 5% [50] усіх злоякісних новоутворень у дівчат віком 0–18 років. Пухлини та пухлиноподібні утворення переважно уражають яєчники [53], а також матку, шийку матки, піхву, вульву [236]. Лікування новоутворень репродуктивної системи в підлітків пов'язане з підвищеним ризиком несприятливих репродуктивних ефектів променевої терапії, хіміотерапії та хірургії, які застосовують для лікування гінекологічного раку [123]. Під час хірургічних утручань треба звертати увагу на збереження фертильності, щоб обмежити безпліддя, сексуальні дисфункції, тазовий біль, спайки або фістули після великої операції на органах малого таза [78, 141]. Крім того, променева терапія органів малого таза може зумовити недостатність яєчників через втрату фолікула яєчника або порушення його дозрівання, що надалі може стати причиною безпліддя, аменореї та зниження лібідо [122].

Вроджені вади розвитку піхви, шийки матки та матки в дівчат трапляються відносно нечасто. Переважно їх виявляють у підлітковому

періоді [41]. Ці аномалії мають серйозні наслідки для фертильності майбутньої жінки [99].

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), залишаються серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі [207] і пов'язані також з підвищеним ризиком зараження вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Крім того, особи з ІПСШ часто потерпають від стигми, стереотипів, вразливості, сорому та сексуального насильства [100].

З огляду на поведінку та біологію, підлітки є групою великої вразливості ІПСШ. Вони більш схильні до сексуальної поведінки високого ризику, такої як секс без презерватива або кілька одночасних партнерів, оскільки їхня префронтальна кора їхнього головного мозку, яка забезпечує відповідальну функцію, усе ще розвивається. Щодо біології, то дівчата-підлітки особливо сприйнятливі до ІПСШ через меншу продукцію цервікального слизу та більшу ектопію шийки матки [214]. Отже, дівчата-підлітки частіше, ніж дорослі, заражаються на ІПСШ. Дослідження I. P. Monteiro et al. [178] щодо поширеності ІПСШ виявило, що 32% підлітків мали принаймні одну ІПСШ, причому найчастіше траплялися хламідіоз (23%), потім трихомоніаз (5,6%), простий герпес (4,6%) і гонорея (3,1%).

Підлітки також є тією групою, яка найімовірніше матиме довгострокові проблеми зі здоров'ям через ІПСШ, якщо їх не лікувати. Хламідіоз, гонорея та трихомоніаз можуть спричинити безпліддя та несприятливі результати під час пологів. Рак шийки матки, ротоглотки та прямої кишки асоціюється з певними штамами вірусу папіломи людини [93]. Сифіліс може спричинити віддалені ускладнення, такі як пошкодження нервової та серцево-судинної системи, а вроджений сифіліс може зумовити серйозні ускладнення, що призводять до дитячої смерті. ІПСШ пов'язують зі збільшенням рівня зараження гепатитом В, гепатитом С та ВІЛ [95, 189].

Ще одна тема, що потребує уваги, – це підліткова вагітність, яка нерідко пов'язана з тяжкими наслідками: прееклампсією, передчасним розривом плодової оболонки, анемією матері, захворюваннями, що

передаються статевим шляхом, післяпологовою депресією та материнською смертю, а також несприятливим неонатальним розвитком, зокрема низькою вагою під час народження, недоношеністю, мертвонародженням [164]. Високий рівень підліткової вагітності зі значною частотою несприятливих материнських і перинатальних наслідків спостерігається в країнах, що розвиваються [127, 145].

Менструація є важливою глобальною проблемою охорони здоров'я [60, 182, 225]. Менархе, початок першої менструальної кровотечі, відбувається в середньому у віці 12 років. Проте вік менархе часто змінюється і залежить від взаємодії генетичних чинників, факторів довкілля, а також послідовної взаємодії між гормонами гіпоталамуса, гіпофіза та яєчників [133].

Менструальний цикл — це повторювана модель коливання гормонів, насамперед, естрогену та прогестерону. Він є одним з процесів нормальної фізіології, який впливає на біопсихосоціальні процеси, зокрема поведінку [68, 234]. Розлади менструального циклу, на які припадає приблизно 20% від усієї гінекологічної захворюваності, є виявами латентної патології, що може негативно впливати на здатність до зачаття і виношування [13]. У нашій країні, як свідчать дані Центру медичної статистики МОЗ України, розлади менструального циклу мають 29,11 на 1000 дівчат-підлітків [4].

У сучасній науковій літературі поширене поняття «*menstrual health*» («менструальне здоров'я»), яке охоплює такі питання, як інформація і обізнаність щодо менструації, гігієнічних засобів, доступ до них [131, 217].

Регулярний, повноцінний менструальний цикл є важливим маркером репродуктивного і фізичного здоров'я загалом, має позитивний довгостроковий вплив на здоров'я [29, 135, 215]. Циклічний вплив естрогену, що забезпечується менструальним циклом після статевого дозрівання та перед менопаузою, може знизити ризик інших захворювань, таких як остеопороз і серцево-судинні захворювання [70], і є обов'язковим для росту підлітків.

Крім впливу на ріст і здоров'я підлітків, менструація та симптоми, пов'язані з менструальним циклом, можуть бути руйнівними та завдати шкоди фізичному, психічному і соціальному добробуту [98, 116]. Оскільки циклічний процес розвивається після менархе повільно, можуть виникнути такі розлади, як дисменорея, сильна кровотеча, передменструальний синдром [208]. За даними S. Divya et al. [106], кожна п'ята жінка мала проблеми, пов'язані з менструальним циклом, причому одна п'ята з цих осіб була на той час підлітками.

Крім того, G. Bruinvels et al. [85] припускають, що жінки, які займаються спортом, відчувають 18 симптомів, пов'язаних з менструальним циклом, зокрема зміни настрою, спазми в животі, підвищений рівень тривоги та втоми. Дослідження M. A. Parker et. al. [197] виявило, що типова менструація в підлітковому віці включає: біль (93%), судоми (71%), передменструальні симптоми (96 %) та порушення настрою. L. Söderman et. al. [224], вивчаючи поширеність дисменореї серед дівчат-підлітків у Швеції, з'ясували, що 36% пацієнок мали тяжку дисменорею, 83% - втому, 82% - головний, 37% - дисгезію, 35% - дизурію. Зазначені симптоми ставлять під загрозу такі аспекти повсякденного життя, як фізична активність, працездатність, навчання і загальне самопочуття [84].

Через незрілість осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники часто дівчата-підлітки часто стикаються з проблемою аномальних маткових кровотеч (АМК) [180]. АМК є поширеною гінекологічною патологією ПП, на яку припадає 20–37% від усіх гінекологічних захворювань підліткового віку та 50% звернень дівчат-підлітків по допомогу [15]. АМК знижує якість життя, впливає на відвідування школи, обмежує участь у спорті та громадську активність [74]. Попри те, що лікуванню цієї проблеми із часом приділяється все більше уваги, найважливішою метою залишається полегшення тривоги як у дівчат, так і в їхніх родичів, а також виявлення основних захворювань, які можуть мати хронічні наслідки для здоров'я цих підлітків [256].

Отже, проблеми репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків у всьому світі підтверджуються даними багатьох дослідників й оцінюються експертами ВООЗ, з огляду на що можна констатувати значущість цієї проблеми в сучасних умовах життя суспільства. Літературні дані показують високу частоту виникнення в сьогodнішньої популяції дівчат-підлітків гінекологічних захворювань репродуктивної сфери, збільшення кількості небажаних вагітностей, ІПСШ, випадків ВІЛ-інфекції – усього, що призводять до проблем з репродуктивним здоров'ям у майбутньому. Ця тенденція викликає занепокоєння фахівців медичної сфери та суспільства, оскільки саме підлітки визначають майбутній репродуктивний потенціал нації.

1.2. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду й етіопатогенетичні механізми їхнього виникнення

АМК є недостатньо вивченою глобальною проблемою охорони здоров'я з потенційно далекосяжними наслідками. Виявлення АМК пов'язане з певними труднощами. Так, АМК оцінювали за допомогою різноманітних методів, зокрема, лабораторних підходів для розрахунку об'єму менструальної крововтрати; візуальних методів, наприклад, графічної таблиці оцінювання крововтрати; методів опитування [162]. Однак лабораторні та графічні методи мало корисні за межами контрольованих клінічних умов [163]. Методи, що базуються на опитуванні, мають ширшу корисність, але часто включають посилення на прокладки або тампони, які не є поширеними в багатьох місцях у всьому світі [209]. Інструменти опитування також можуть займати надто багато часу або бути складними. Більшість з них, крім того, не є достатньо валідною, оцінюючи окремі групи населення в певних країнах [162].

Через дефіцит практичних і зручних інструментів оцінювання глобальні дані про поширеність АМК обмежені за обсягом і якістю. Дослідження АМК у країнах з низьким і середнім рівнем доходу виявили, що

поширеність сильних менструальних кровотеч досить відрізняється між країнами: 4% – у Гамбії та приблизно 45,7% – у дівчат-підлітків у сільській місцевості Індії [193]. Проте інструменти опитування, що застосовували в цих опитуваннях, були створені дослідниками, які не повідомили про їхню достовірність. Тому є нагальна потреба в точних і порівняльних даних АМК, які необхідні не лише для розуміння, але й для практичного управління, наприклад, у програмах профілактики анемії та сексуального і репродуктивного здоров'я [221].

Хоч менструації в підлітковому віці можуть бути нерегулярними через ановуляцію та незрілість осі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники», цикли зазвичай відбуваються що 21–45 днів і тривають 7 днів або менше. АМК визначається як надмірна менструальна крововтрата, яка заважає якості життя жінки, що виявляється у фізичному, соціальному, емоційному або матеріальному негараздах. АМК може виникати самостійно або в поєднанні з іншими симптомами [26, 186]. Отже, визначення АМК, за клінічними рекомендаціями Національного інституту охорони здоров'я та передового досвіду (NICE) і Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), базується більшою мірою на впливі симптомів на жінку, а не на об'ємі крововтрати.

АМК може бути гострою або хронічною, тому пацієнтки потребують як невідкладної, так і амбулаторної допомоги [36]. Гостра АМК на відміну від хронічної вимагає негайного втручання. Незважаючи на те, що поширеність АМК вища серед підлітків порівняно з дорослими, більшість рекомендацій не є специфічними для цього віку, що ускладнює діагностику та лікування. Тому необхідно з обережністю підходити до лікування підлітків, яке керується доказами, отриманими в дорослих, а суттєві прямі підтвердження можливості екстраполяції цих даних на підлітків відсутні [202].

Підлітки є особливими пацієнтами, які потребують пояснень, чого очікувати від першої менструації. Насамперед це стосується осіб

з установленними порушеннями згортання крові. Цим дівчатам необхідно перед менархе проконсультуватися з гінекологом або гематологом [102]. За даними S. Kızılcın Çetin et al. [150], більшість АМК (85%) виникала в перші два роки після менархе, водночас 3,8% пацієток мали не діагностований дефіцит фактора згортання крові. Під час кожної консультації після менархе потрібно оцінити останній менструальний цикл, його характер і кількість крововтрати. Додаток для смартфона може полегшити підліткам це завдання [136]. Доступні в електронному вигляді інструменти оцінювання крововтрати уможливають перспективне отримання жінками даних про менструальний цикл, надаючи вкрай необхідну змогу зменшити перешкоди для дослідження менструального циклу [72, 235].

У диференціальній діагностиці АМК допомагає зібрання менструального анамнезу [172, 256]. Дослідження хромосомного апарату в дівчат-підлітків з АМК, мультифакторними захворюваннями виявило наявність у цих пацієток підвищення загальної частоти хромосомних аберацій проти здорових дівчат [2].

Перша менструація (менархе) є однією з найбільш значущих подій у житті жінки. Протягом перших років менструальні цикли можуть бути нерегулярними через незрілість осі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники», але до третього року після менархе в середньому вони стають більш регулярними [112]. Пропоновані межі норми для частоти становлять 21–45 днів [43].

Дослідження, проведене S. Deo et al. [105], виявило, що 44,82% підлітків звернулися по медичну допомогу через АМК у віці від 14 до 16 років, приблизно 41,3% дівчат-підлітків – у перші два роки після менархе, 31,3% – упродовж 2–4 років після менархе. Через незрілість осі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники» упродовж перших 2–5 років у підлітків приблизно половина менструальних циклів є ановуляторними, що робить цю причину АМК найпоширенішою. Такі дані підтвердило дослідження P. Singh et al. [220], згідно з яким ановуляторні цикли стали причиною АМК у 80,98% випадків, зокрема незрілість осі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники» – майже в

53,4%. У середньому менструації стають регулярними через 20 місяців після менархе [51].

АМК класифікують за системою PALM–COEIN, яку розробила FIGO: поліп, аденоміоз, лейоміома, злоякісне новоутворення і гіперплазія, коагулопатія, овуляторна дисфункція, ендометріальне, ятрогенне та інше не класифіковане [181]. Перша частина аббревіатури належить до структурних причин, які нечасто трапляються в підлітків, а друга – до неструктурних, що включає більшість причин АМК у цій популяції. АМК, вторинна до дисфункції овуляції, описується як AUB-O, що є найпоширенішою причиною АМК у підлітків. Ановуляція часто є наслідком незрілості гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, коли стійке підвищення периовуляторного естрадіолу викликає рефлекторний сплеск лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Цей збій відповідного викиду ЛГ призводить до стійкого підвищення рівня естрадіолу без овуляції, вироблення прогестерону або нормальної лютеїнової фази [146, 191]. Але ановуляція також може бути наслідком гіпоталамічного гіпогонадизму або ендокринопатій, наприклад, синдрому полікістозних яєчників. Під час ановуляторних циклів не відбувається утворення жовтого тіла і, отже, не виробляється прогестерон упродовж другої половини менструального циклу. Естроген сприяє проліферації ендометрія, але без стабілізуючого впливу прогестерону це може призвести до непередбачуваної кровотечі або АМК. Це діагноз виключення. Наявність основного розладу кровотечі може погіршити цю ситуацію [112].

Порушення коагуляції є ще одним суттєвим етіологічним чинником АМК, що впливає на до 20% дорослих і 13–60% підлітків [260]. Частота розладів згортання крові в загальній популяції становить приблизно 1–2%, але в підлітків з АМК – приблизно 20%, причому 33% з них потребує ушпиталення [43, 82]. Дослідження показали, що хвороба фон Віллебранда є найпоширенішою етіологією коагулопатії в жінок із частотою 5–48%. Іншими причинами коагулопатії були дисфункція тромбоцитів (2–44%), тромбоцитопенія (13–20%), низький показник фактору згортання крові

(8–9%), меншою мірою лейкемія, гіперспленізм і спадковий розлад згортання крові [45, 213].

Хвороба фон Віллебранда є найпоширенішим спадковим розладом згортання крові в підлітків [260]. В анамнезі АМК під час менархе вказує на порушення згортання крові та може бути його першим клінічним виявом [44, 124]. Треба розпізнати ознаки та симптоми, які можуть на це вказувати: незначні рани, що призводять до тривалої кровотечі; сильні, тривалі й рецидивуючі кровотечі після хірургічного втручання або стоматологічних процедур; синці при мінімальній травмі; часта та/або тривала носова кровотеча; рясні менструальні кровотечі, що спричиняють дефіцит заліза й порушення згортання крові в сімейному анамнезі [222]. Анемія як наслідок кровотечі може спричиняти супутні симптоми головного болю і втоми. Низькі запаси заліза в підлітків із сильною менструальною кровотечею, що проявляється низьким рівнем феритину навіть за відсутності анемії, пов'язані з утомою та зниженням когнітивних здібностей, особливо впливаючи на вербальне навчання і пам'ять [185, 187].

Під час лікування злоякісної патології в підлітків існує високий ризик виникнення АМК як прямого наслідку гематологічних злоякісних новоутворень або як вторинного ефекту хіміотерапії, променевої терапії чи схем попереднього лікування для трансплантації стовбурових клітин або кісткового мозку [149]. У цей період є вірогідність порушення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, що призводить до ановуляторної кровотечі. Крім того, навіть звичайна менструальна крововтрата може становити загрозу для підлітків, які вже мають анемію та/або тромбоцитопенію через гематологічні злоякісні новоутворення або лікування раку [194].

Розлади функції щитоподібної залози, гіперпролактенемія можуть бути пов'язані з порушенням менструального циклу [1]. На гіпотиреоз, за результатами дослідження, проведеного Janani et al. [138], страждали 17,1% підлітків з АМК. Андрогенні розлади виникають приблизно в 5–10% дорослих жінок. Акне, гірсутизм і порушення менструального циклу часто

вважаються нормальними в підлітковому віці, але вони можуть бути клінічними виявами гіперандрогенії [220].

Діагноз у підлітків часто встановлюється із запізненням через труднощі розпізнавання проблеми, пов'язані з мінливістю інтервалів від циклу до циклу, непослідовністю в оцінюванні та соромом під час обговорення менструації та статевої активності. Крім того, діагноз має бути встановлений, зважаючи на загальну етіологію АМК підлітка, а саме на неструктурні причини, а не на ті етіології, які частіше трапляються в дорослих жінок [142].

Нині клінічні методи діагностичного обстеження підлітків з АМК полягають у використанні сучасних молекулярних (визначення гормонального профілю) і біохімічних (визначення показників системи гемостазу) досліджень, гістероскопії, діагностичного вишкрібання та патоморфологічних методів (ультразвукове та доплерографічне дослідження органів малого таза), що дає змогу визначити етіопатогенез АМК і своєчасно призначити ефективну терапію [25]. Ультразвук переважно використовують для перевірки наявності змін в ендометрії, мікроорганізмів росту в порожнині матки й аномальних утворень у яєчнику та двобічних додатках [94]. При локальних ураженнях ендометрія, таких як поліпи або гіперплазія, необхідна гістероскопія, яка може уточнити морфологію порожнини матки та шийки матки і виявити наявність вад розвитку, поліпів, міом або злоякісних утворень, які займають простір у порожнині матки [256]. Під час гістероскопії можна спостерігати розмір уражень й аномальних кровоносних судин, а також попередньо визначити доброякісні та злоякісні патології.

Діагностика АМК у підлітків становить певні труднощі. У дорослих жінок з АМК застосовують скринінговий інструмент «Philipp Tool», який A. Zia et al. [261] оптимізували для підлітків з АМК, додавши ілюстровану діаграму оцінювання крові і збільшивши його чутливість. Проте дослідники висловлюються за необхідність розроблення спеціального інструменту діагностики АМК для підлітків.

На сьогодні ультразвукове дослідження (УЗД) є основним методом обстеження підлітків з гінекологічною патологією завдяки його неінвазивності та відсутності іонізуючого випромінювання. В. О. Диннік та О. О. Диннік [11] установили ехографічні особливості органів малого таза в підлітків з АМК. З'ясовано, що тільки в 35,2% пацієнток параметри матки були в межах вікової норми, у 32% виявлено персистуючі фолікули або кісти яєчників, у 62,8% – збільшення внутрішньоматкового М-ехо. Одночасно дослідники встановили залежність розмірів матки від патерна таких гормонів, як лютеїнізуючий, фолікулостимулювальний, пролактин, інсулін, лептин, глобулін, тестостерон й естрадіол.

М. Lazanyı та S. R. Grover [155] зауважують, що жодне з призначених підліткам з АМК УЗД не виявило патології, яка б вплинула на клінічну тактику лікування. Це додатково підтверджує, що структурні причини АМК надзвичайно рідкісні в цій популяції. Такий висновок узгоджується з іншими літературними даними [232] і став основою для нещодавніх рекомендацій, згідно з якими планове ультразвукове дослідження не є обов'язковим для діагностики АМК у підлітків. Проведення УЗД доцільне у разі АМК після статевого дозрівання (яке може тривати до восьми років після менархе) або якщо початкове лікування виявилось неефективним.

Важливим завданням у разі АМК у підлітків є прогнозування, профілактика та лікування залізодефіцитної анемії, яка нерідко трапляється в жінок із зазначеною патологією. Залізо є важливим перехідним металом, необхідним для оптимального функціонування тканин і систем органів. Насамперед це стосується жіночого репродуктивного тракту, оскільки жінки фізіологічно сприймають залізо інакше, ніж чоловіки. З огляду на унікальну роль і функцію заліза в жіночій репродуктивній системі не є дивним те, що дисрегуляція заліза трапляється в багатьох гінекологічних захворюваннях [190]. Залізо допомагає підтримувати гомеостаз і регулює широкий спектр фізіологічних і метаболічних шляхів, зокрема транспорт кисню, окисне фосфорилування та багато інших ферментативних шляхів [88, 175].

Фізіологічне залізо існує в різних ступенях окиснення, що визначає його біохімічні властивості та клітинну дію. Крім критичної ролі заліза в енергетичному метаболізмі та підтримуванні виробництва тканин, що швидко діляться, зокрема шлунково-кишкового епітелію й еритроцитів, порушення метаболізму заліза призводить до утворення реактивних побічних продуктів, які спричиняють клітинний ОС. ОС часто пояснюють утворенням гідроксильних радикалів й ініціацією перекисного окислення ліпідів шляхом відновлення гідропероксидів, наявних у фосфоліпідах.

Залізо необхідне для всіх тканин, що швидко діляться, й ендометрій не є винятком, а крововтрата під час АМК може вплинути на загальні запаси заліза в організмі [62]. Подібно до інших типів клітин, тканини ендометрія високо експресують DMT-1, який, як відомо, транспортує залізо через клітинну мембрану для зберігання у вигляді феритину [255]. Концентрація вільних іонів в ендометрії мусить ретельно регулюватися, оскільки надлишок заліза може збільшити виробництво активних форм кисню (АФК), що пошкоджує тканину.

У високих концентраціях АФК можуть пошкоджувати клітинні структури, такі як нуклеїнові кислоти, ліпіди та білки. Зокрема, гідроксильні радикали завдають шкоди всім компонентам молекул ДНК, включаючи пуринові та піримідинові основи, а також структуру дезоксирибози. Фосфоліпідні залишки поліненасичених жирних кислот є дуже чутливими до окислення. Під час перекисного окислення ці залишки можуть спричиняти поширення процесу, перетворюючи жирні кислоти на гідропероксили ліпідів. Отже, утрата жирних кислот спричиняє пошкодження мембран з огляду на здатність до дифузії і можливість реагувати з азотними зв'язками ДНК. Через ці властивості АФК мутагенні, генотоксичні та канцерогенні [113].

Як зазначено вище, АМК в осіб підліткового віку може траплятися на початку репродуктивного періоду, коли регулярність менструального циклу не встановлена, або може бути першою ознакою серйозного порушення

кровотечі. Тому підлітків із цією патологією необхідно ретельно обстежувати, ураховуючи можливість широкої диференціальної діагностики.

Попри суттєву кількість наукових робіт, присвячених проблемам репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків, досліджень впливу медико-біологічних, екологічних і соціально-гігієнічних чинників на розвиток порушень менструальної функції відносно небагато.

Залізодефіцитна анемія є ускладненням АМК, що вимагає оцінювання гемодинамічних показників крові. Аналіз доступної літератури виявив недостатнє дослідження проблеми ОС та перекисного окислення ліпідів у підлітків з АМК на тлі анемії.

Важливим є прогнозування можливості розвитку аномальних маткових кровотеч у дівчат ПП для моніторингу та своєчасної профілактики в них гінекологічної патології. Підлітки вимагають пильної уваги для попередження подальших наслідків з огляду на індивідуальність і необхідність збереження репродуктивного здоров'я.

1.3. Роль оксидативного стресу, активних форм кисню й імунних факторів у патогенезі аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду

АМК в пубертатному віці є складною патологією, яка виникає внаслідок порушення гормонального гомеостазу, судинної регуляції та імунної відповіді. Одним з важливих аспектів патогенезу АМК є активація процесів ОС, що супроводжується інтенсивною генерацією АФК клітинами крові, зокрема лейкоцитами й еритроцитами.

Відомо, що ОС пов'язаний з надмірним продукуванням АФК та зниженням антиоксидантної здатності, за яких спостерігається зниження активності супероксиддимутизи, глутатіонпероксидази, пероксиредоксину 2 й антиоксидантів з низькою молекулярною масою, таких як глутатіон і вітаміни С, А, Е.

Підтримування балансу між продукуванням й утилізацією АФК відіграє важливу роль у клітинній сигналізації та гемостазі. Цей баланс також є важливим для функціонування кровоносних судин. Його порушення, пов'язане з надмірним продукуванням АФК через гостру інфекцію або запалення, може призвести до пошкодження біологічного матеріалу [54]. Отже, АФК беруть участь у патогенезі багатьох захворювань, включаючи аномальні маткові кровотечі.

Попередником АФК є супероксидний аніон-радикал ($O_2^{\cdot-}$), який зазвичай утворюється в організмі внаслідок реакцій, що каталізуються, і/або неферментативного перенесення електронів, коли електрон перетворюється на молекулярний кисень. Основним джерелом активних форм кисню є мітохондрії, де відбувається витік електронів у дихальному ланцюзі та відновлення молекулярного кисню [54].

Іншими джерелами АФК є ендоплазматичний ретикулум, ядерна оболонка, цитоплазма, ендосомальні та плазматичні мембрани. АФК також виробляються цитоплазматичними мембранами, лізосомами, мітохондріями і пероксисомами. НАДФН-оксидаза каталізує одноелектронне відновлення молекулярного кисню, цим виробляючи $O_2^{\cdot-}$. Від 1 до 3% кисню, що проходить через мітохондрії, відновлюється до $O_2^{\cdot-}$. Перекис водню, що утворюється, є як сигнальною молекулою, так і сильним окислювачем. Важливою у відновленні перекису водню є реакція, що каталізується перехідними металами та супероксидом [109].

Як відомо, гемоглобін – це білок, який не тільки постачає кисень тканинам, а й переносить оксид азоту. Автоокислення гемоглобіну спричиняє утворення метгемоглобіну (MetHb), що спричиняє запалення, пов'язаного з вивільненням гему з MetHb. Було доведено, що оброблення еритроцитів оксидом азоту призводить до утворення metHb й окислювального ушкодження ліпідів і білків у цих клітинах [179]. В анаеробних умовах гемоглобін (дезоксигемоглобін) може зв'язуватися з оксидом азоту, утворюючи нітрозилгемоглобін ($HbFe(II)NO$), що спричиняє зниження

біодоступності оксиду азоту, тим самим перешкоджаючи вазодилататору, залежному від кровоносних судин. Цей механізм має вирішальне значення в розширенні кровоносних судин за участю NO. Навіть невеликий рівень гемолізу може призвести до зв'язування NO • й інгібувати ендотелій-залежну вазодилатацію [128].

Гемоглобін (Hb) та метгемоглобін (Mb), як і інші гемовмісні білки (наприклад, цитохром, каталаза або цитохромоксидаза), беруть участь у розщепленні пероксидів. З'ясовано, що обидва гемопротеїни Hb і Mb в окисленому стані, наприклад, у ферильній та ферильній радикальній формах, можуть викликати перекисне окислення ліпідів шляхом відриву атома водню у вуглеводневому ланцюгу [176].

Лейкоцити, які є основними ефektорами імунної системи, у відповідь на запалення генерують АФК, що відіграють ключову роль у модулюванні запальної відповіді. При запаленні відбувається накопичення нейтрофілів, які внаслідок активації, крім супероксиду та перекису водню, продукують хлорнуватисту кислоту (HClO), здатну до окислювальної модифікації молекул і макромолекул [128].

Отже, надмірне продукування АФК може спричинити ушкодження тканин, посилювати судинну проникність і порушувати регенеративні процеси в матці. Було встановлено, що ОС відіграє значну роль у патології репродуктивної функції жінок. ОС впливає на різні фізіологічні функції яєчників, включаючи стероїдогенез, дозрівання ооцитів, овуляцію, утворення бластоцистів, імплантацію, лютеоліз та підтримання лютеїнової фази під час вагітності. ОС є важливим модулятором фізіології зародкових клітин яєчників і стромальних клітин [223]. Концентрації АФК також можуть відігравати важливу роль в імплантації та заплідненні яйцеклітин. Дослідження Al-Taher A. Y. et al (2020) демонструють, що мідно-цинкова супероксиддимутаза локалізується в гранульозних клітинах зростаючих фолікулів, а також у лютеїнових клітинах жовтого тіла в щурів [59].

АФК впливають на множинну фізіологічну та патологічну активність у яєчниках, від дозрівання ооцитів до запліднення. У циклічних яєчниках різні маркери ОС піддаються негативному впливу [89]. Макрофаги, лейкоцити та цитокіни, наявні в мікросередовищі фолікулярної рідини, є основними джерелами АФК, які у фолікулярній рідині беруть участь у зростанні фолікулів, дозріванні ооцитів та біосинтезі стероїдів у яєчниках [160]. Водночас критичним для фолікулогенезу яєчників, вибору доміантних фолікулів, формування ембріона є складний процес ангиогенезу, [128]. Він стимулюється естрогенами, що регулюють деякі клітинні фактори, такі як фактор росту ендотелію судин (VEGF). Було виявлено, що АФК, які продукуються НАДФ(Н)-оксидазою, відіграють важливу роль в ангиогенезі *in vivo* та передачі сигналів VEGF *in vitro* [160]. Відповідно, АФК беруть участь у зростанні фолікулів шляхом регулювання ангиогенезу.

Виходячи з вищесказаного, ОС впливає на весь репродуктивний процес жінки. Надмірне продукування АФК призводить до подій ОС. АФК, включаючи супероксид, перекис водню і гідроксил, викликають пошкодження ДНК, перекисне окислення ліпідів і пошкодження білків. Антиоксидантна система активується при виникненні незначного ОС. Крім того, коли рівні АФК перевищують здатність системи до очищення, окислювально-відновна система може відновлювати окислені та пошкоджені молекули, використовуючи НАДФН як вихідне джерело електронів у таких ситуаціях. Отже, підтримання високого окислювально-відновного потенціалу є передумовою здорового стану репродуктивної системи.

Еритроцити у свою чергу також залучені до розвитку патології через активацію ОС, що індукує процес ериптозу – програмованої загибелі еритроцитів. Ериптоз змінює реологічні властивості крові, порушує мікроциркуляцію та сприяє запальному процесу, що поглиблює патологічний стан [243]. А втім, надмірний ериптоз пов'язаний з множинними патологіями, насамперед з анемією, аномальною мікроциркуляцією та протромбічним ризиком [81].

Незважаючи на відсутність центрального апоптотичного механізму, старіючі або пошкоджені еритроцити можуть зазнавати незвичайної апоптотичної клітинної смерті, яка називається ериптозом [203]. Ця передчасна смерть може бути спричинена різними факторами або бути симптомом широкого спектра захворювань. Несприятливі умови, ксенобіотики й ендогенні медіатори також є тригерами й інгібіторами ериптозу [55].

Існує чіткий, але складний для розуміння молекулярний механізм взаємодії між еритроцитами та фагоцитарними клітинами. Завдяки цьому механізму еритроцити, що піддалися ериптозу, розпізнаються та поглинаються макрофагами і дендритними клітинами ще до їхнього остаточного руйнування в ретикулоендотеліальній системі. ОС через активацію каспаз, що продукуються еритроцитами, призводить до посилення впливу ферментів і розпізнавання еритроциту циркулюючими макрофагами [204].

Отже, еритроцити можуть піддаватися ОС в кровообігу, що своєю чергою часто спричиняє пошкодження та провокує ериптоз. Хоч механічний зв'язок між ОС й анемією вивчено недостатньо, було виявлено, що кілька захворювань, таких як діабет, печінкова недостатність, злоякісні пухлини, хронічна хвороба нирок і запалення, демонструють як підвищений ОС, так і ериптоз [81]. Тож ОС є важливою причиною прискорення втрати еритроцитів у різних системних станах й основним механізмом анемії, пов'язаної з цими патологічними станами.

Результати наукових досліджень свідчать про важливу роль окислювально-відновних реакцій в імунному захисті та функції Т-клітин. Взаємодія рецептора Т-лімфоцитів (TCR) з антиген-презентуючою клітиною призводить до утворення внутрішньоклітинних АФК. Дві змінні визначають вплив АФК на адаптивні імунні відповіді, субпопуляції лімфоцитів та внутрішньоклітинні або позаклітинні АФК [81, 230, 151]. Слід враховувати те, що рівні АФК впливають на адаптивні імунні відповіді, тому мінімальне

збільшення рівня АФК в імунній системі може підвищити нормальну імунну функцію, тоді як високі рівні АФК призводять до підвищення рівнів прозапальних цитокінів.

У пубертатному віці гормональні коливання можуть сприяти дисбалансу в регуляції запалення, активуючи Toll-подібні рецептори (TLR). Останні розпізнають патоген-асоційовані молекулярні патерни (PAMP) і відіграють ключову роль у вродженому імунітеті, активуючи імунну відповідь. У людини існує десять типів TLR, які експресуються на імунних клітинах і слизових оболонках [185]. TLR4, стимулюючи вивільнення прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α), впливає на стан ендометрія, судинну регуляцію та контроль кровотеч.

У деяких дослідженнях було описано експресію людських TLR в епітеліальних клітинах жіночого репродуктивного тракту. Рецептори є не лише важливими для взаємодії між господарем і патогеном, але й можуть бути залучені до гомеостазу слизової оболонки.

Як відомо, ключовими чинниками адаптивного імунітету є хелперні клітини CD4⁺-Т-лімфоцити [259]. Їх активація може впливати на стан ендометрія завдяки виробленню цитокінів і регуляції запальних процесів [143]. Дисбаланс між Th1 і Th2 профілями CD4⁺-клітин може призводити до порушень, які спричиняють розвиток АМК [205].

При порівняльному дослідженні CD4⁺-Т-клітин у матці та крові було встановлено, що Т-клітини CD4⁺ у матці мали підвищений рівень експресії інгібіторного білка PD-1 (програмований білок смерті-1), а також виробляли цитокіни інтерферон-гамма (IFN- γ) і інтерлейкін-17 (IL-17). [205]. Це підвищення експресії PD-1 на CD4⁺-клітинах свідчить про їхню високу активацію або хронічну стимуляцію антигенами [259]. Такі зміни характерні для умов постійного запалення, як у випадку з АМК. У пубертатному віці гормональні зміни можуть стимулювати імунні процеси, тому PD-1 подекуди виступає як адаптивний механізм для уникнення пошкодження тканин [241].

Підвищення IFN- γ , який є ключовим медіатором Th1-опосередкованої імунної відповіді, що посилює запалення й активує макрофаги, може сприяти розвитку хронічного запалення ендометрія, ускладнюючи нормальну регенерацію тканин після кровотеч [259, 58]. Крім того, IFN- γ може впливати на судинну проникність, збільшуючи тривалість і обсяг кровотеч.

Ще одним потужним прозапальним цитокіном є IL-17, який стимулює виділення інших медіаторів запалення, таких як IL-6 і TNF- α , що може підсилювати локальне запалення в матці. У пубертатному віці нестабільний гормональний фон може стимулювати активність Th17-клітин, що збільшує продукування IL-17 і підсилює хронічні запальні процеси [117]. Крім того, IL-17 сприяє залученню нейтрофілів, які можуть викликати пошкодження ендометрія, погіршуючи стан при АМК. Отже, визначення експресії CD4+ T-клітин може стати біомаркером імунних порушень при АМК.

Резюме

АМКПП – одна з найпоширеніших патологій цього періоду. Дівчата ПП становлять репродуктивний потенціал нації. Відтак патологічний перебіг ПП загрожує репродуктивному здоров'ю нації в майбутньому. Перебіг менструальної функції, ускладнений кровотечею, серйозно впливає на фізичне і психічне здоров'я дівчат ПП. На сьогодні ця категорія пацієнок характеризується наявністю гінекологічної та екстрагенітальної патології, порушенням режиму харчування, обтяженим екологічним становищем, станом хронічного стресу. Усі ці фактори можуть впливати на менструальну функцію та бути причиною її порушення. Саме тому ця проблема потребує подальшого вивчення, визначення нових методів діагностики та лікування. АМКПП – це складна патологія, що розвивається через дисбаланс гормонального гомеостазу, порушення судинної регуляції та імунної відповіді. Важливу роль у патогенезі АМК відіграє ОС, який супроводжується активним генеруванням АФК клітинами крові, зокрема лейкоцитами й еритроцитами. Отже, дослідження основних ланок патогенезу

АМК дасть змогу розробити сучасні методи прогнозування. Можливість передбачити розвиток АМК у підлітків є важливою для моніторингу гінекологічної патології та її своєчасної профілактики. З огляду на індивідуальні особливості та необхідність збереження репродуктивного здоров'я, підлітки потребують особливої уваги для запобігання можливих наслідків.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1. Vygivska LA, Rudenko LA, Pliekhova OO, Rakytianskyi IY. Abnormal uterine bleeding and its causes. Literature review. Pol Merkur Lekarski. 2024;52(4):457-461. doi: 10.36740/Merkur202404112.

2. Плехова ОО. Сучасний стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків та проблеми аномальних маткових кровотеч як його складової (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2024;1(172):61-69. doi: 10.29254/2077-4214-2024-1-172-61-69.

3. Tuchkina I, Pliekhova O. Abnormal uterine bleeding in adolescents as a common medical problem of demographic situation in Ukraine. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2022;270:e68. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.231.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі акушерства, гінекології, дитячої гінекології та медичної генетики (до 2023 року - кафедра акушерства, гінекології та дитячої гінекології) Харківського національного медичного університету (ХНМУ) у межах науково-дослідних робіт «Клініко-патогенетичні особливості та шляхи корекції патологічних станів репродуктивної системи жіночого організму у різні вікові періоди» (номер Державної реєстрації 0119U002904 (2019-2021 рр.)) та «Оптимізація клініко-діагностичних та лікувальних підходів щодо ведення гінекологічних хворих з урахуванням віку та наявності екстрагенітальної патології» (номер Державної реєстрації 0122U000257 (2022-2024 рр.)).

Дослідження проводилося на клінічних базах кафедр: у КНП «Міський пологовий будинок № 1» ХМР (МПБ № 1) та в Харківській обласній дитячій клінічній лікарні № 1 (ХОДКЛ № 1) у період з 2021 по 2025 рр. Для виконання завдань, поставлених у роботі, проаналізовано результати клінічного, лабораторного й функціонального обстеження 130 дівчат з аномальними матковими кровотечами, що становили основну групу (ОГ), та 30 соматично здорових дівчат, які звернулися для проходження медичного огляду (група контролю (КГ)). Усі дівчата були пубертатного віку – 10-17 років. Пацієнтки ОГ перебували на лікуванні в гінекологічному відділенні МПБ № 1 та хірургічному відділенні № 4 ХОДКЛ № 1. Під час проведення дослідження було дотримано етичних стандартів «Правила етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики (ICHGCP, 1996р.) та чинного національного законодавства (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських

засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»).

Після засідання етичної комісії ХНМУ було отримано дозвіл на проведення наукової роботи. Зважаючи на повну відповідність стандартам біоетичного комітету, дослідження проведено на підставі інформованої згоди пацієнок (віком ≥ 14 років) та їхніх батьків, критеріїв включення і виключення.

Критерії включення: дівчата віком від 10 до 17 років, добровільна інформована згода батьків та пацієнок (віком ≥ 14 років) на проведення дослідження, наявність під час госпіталізації клінічної картини АМК, що відповідає міжнародним критеріям (FIGO, 2018) [182].

Критерії виключення: хлопці, вагітні жінки, пацієнтки віком < 10 та > 17 років, відсутність під час госпіталізації клінічної картини АМК, наявність у пацієнок гострих інфекційних, онкологічних захворювань, патології гемостазу, поліпів ендометрія, аденоміозу, міоми матки, гострої хірургічної патології, аномалій розвитку органів статевої системи; наявність екстрагенітального захворювання у фазі загострення та/або декомпенсації, небажання батьками та пацієнтками (віком ≥ 14 років) давати добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

АМК проявляється аномальними за обсягом та/або частотою виникнення кров'яними виділеннями з матки, які є причиною розвитку анемії, а відповідно і зниження рівня гемоглобіну (Hb) в клінічному аналізі крові (КАК) у дівчат.

За показником Hb, вибірка, що вивчалася, була гетерогенною. Для формування декількох підгруп, у межах яких показник гемоглобіну мав схожий характер, було застосовано метод кластерного аналізу. Серед опрацьованих варіантів розшарування найбільш адекватним математично був трикластерний. Відповідно до результатів кластерного аналізу пацієнок ОГ було розділено на підгрупи – Л, С, Т залежно від рівня Hb в КАК та ступеня тяжкості анемії (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Розподіл дівчат основної групи на клінічні підгрупи
залежно від ступеня тяжкості анемії**

Клінічна підгрупа	Ступінь тяжкості анемії	Кількість пацієнток
Л	Легкий	60 (46,1%)
С	Середній	50 (38,5%)
Т	Тяжкий	20 (15,4%)

У пацієнток КГ рівень Нб в КАК становив 125 ± 5 г/л.

Ступінь тяжкості анемії встановлювали за рівнем Нб в КАК та скаргами пацієнток (слабкість, головний біль, запаморочення, блідість шкіри, зниження успішності в школі) [35].

Показники рівня Нб в КАК у дівчат ОГ наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

**Показники рівня гемоглобіну в дівчат основної
та контрольної групи, г/л**

Клінічна підгрупа	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	107,2	107,5	102,0	110,0	105,0	109,0	2,51
С	85,4	87,0	86,0	91,0	81,0	91,0	5,56
Т	66,6	77,0	44,0	79,0	44,0	79,0	19,65

На момент обстеження в пацієнток ОГ було виявлено достовірне зниження рівня Нб в усіх досліджуваних підгрупах порівняно з відповідним значеннями в КГ (ККУ, КМУ, $p < 0,001$).

Додатково в сироватці крові дівчат ОГ та КГ визначали рівень Fe у сироватці крові (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Рівень заліза в сироватці крові дівчат основної
та контрольної групи, мкмоль/л**

Клінічна підгрупа	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	15,0	15,0	8,5	17,5	8,5	17,5	9,19
С	8,1	10,5	7,5	10,1	8,3	13,5	24,09
Т	6,4	7,9	2,8	8,5	2,8	8,5	3,14
КГ	16,1	16,4	10,7	18,3	15,1	17,2	1,7

Порівняно з КГ в підгрупі С медіанний рівень Fe в сироватці крові був в 1,5 раза меншим, а в групі Т – у 2 рази.

Середній вік дівчат КГ та ОГ становив $13,5 \pm 3,5$ року (розподіл за віком наведено в табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Розподіл дівчат ОГ та КГ за віком

Клінічна група	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
ОГ	13,6	14	10	17	12	15	1,89
КГ	12,8	13	11	16	12	14	1,37

Отже, середній вік в ОГ становив 13,6 року, а верхній та нижній квартилі були в межах 15 і 12 років відповідно. У КГ середній вік становив 12,8 року, верхній та нижній квартилі – 14 і 12 років відповідно.

Під час проведеного клініко-лабораторного обстеження оцінено клініко-анамнестичні дані, наявність соматичної та гінекологічної патології, проведено загальні клініко-лабораторні аналізи.

Більшість дівчата ОГ, а саме 112 (86,1 %) пацієток, страждала на супутню екстрагенітальну патологію (ЕП) (табл. 2.5). У 60 (46,1 %) пацієток виявлено одночасне поєднання декількох екстрагенітальних захворювань.

Таблиця 2.5

Супутня екстрагенітальна патологія в дівчат основної групи

Екстрагенітальна патологія	Клінічна група			
	Основна група			Контрольна група n=30
	Л (n=60)	С (n=50)	Т (n=20)	
Захворювання щитоподібної залози	12 (20%)	14 (28%)	8 (40%)	-
Анемія	10 (16,6%)	12 (24%)	6 (30%)	-
Захворювання ССС	6 (10 %)	20 (40%)	4 (20%)	-
Захворювання ЛОР-органів	16 (26,7%)	16 (32%)	4 (20%)	3 (10%)
Захворювання ШКТ	20 (33,3%)	20 (40%)	6 (40%)	5 (17%)
Зайва вага	28 (46,6%)	26 (52%)	8 (40 %)	-

Найбільш частою супутньою ЕП була патологія ШКТ, яка виникала в 33,3% дівчат підгрупи Л та 40% дівчат підгруп С і Т. У 60 (46%) осіб з ОГ виявлено поєднання декількох захворювань внутрішніх органів. 12 (20%) дівчат підгрупи Л одночасно страждали на захворювання ЛОР-органів, ШКТ та захворювання щитоподібної залози, 16 (26,6%) – на захворювання ССС і зайву вагу; у підгрупі С 10 (20%) осіб мали захворювання ШКТ та зайву вагу, 14 (28%) – захворювання ССС і ЛОР-органів; у підгрупі Т у 4 (20%) осіб виявлено одночасно захворювання ССС та зайву вагу, 4 (20%) – захворювання ССС й анемію. У дівчат із зайвою вагою показник індексу маси тіла перебував у межах 85–94%.

У КГ були наявні такі ЕП: захворювання ЛОР-органів – 3 (10%), захворювання шлунково-кишкового тракту – 5 (17%).

Пацієнтки обстежених клінічних груп в анамнезі перенесли операції: холецистектомію, апендектомію, тонзилектомію. В ОГ оперативні втручання перенесли 28 (21,5%) пацієнток, тоді як у групі контролю – 3 (10%) пацієнтки. У таблиці 2.6 наведено дані щодо оперативних втручань дівчатам ОГ та КГ. Найпоширенішими серед оперативних втручань були тонзилектомія та апендектомія.

Таблиця 2.6

**Перенесені оперативні втручання в дівчат
основної та контрольної груп**

Показник	Клінічні групи			
	Основна група			Контрольна група n=30
	Л (n=60)	С (n=50)	Т (n=20)	
Холецистектомія	-	2 (4%)	-	-
Апендектомія	6 (10%)	-	4 (20%)	1 (3,3%)
Тонзилектомія	14 (23,3 %)	-	2 (10%)	2 (6,6%)

Аналіз перебігу вагітності в матерів обстежених дівчат демонструє наявність патологій у 98 (75,4%) пацієнток ОГ. Так, матері пацієнток з АМК протягом вагітності частіше хворіли на застуду, зокрема в I триместрі вагітності – 30 (60%) жінок клінічної підгрупи Л, у II триместрі – 26 (43,3%) жінок підгрупи Л; у III триместрі – 22 (44%) жінок підгрупи С.

Матері дівчат ОГ також страждали на токсикоз I половини вагітності, який проявлявся у вигляді нудоти та блювоти: у підгрупі С був у 32 (64%) жінок. II половина вагітності ускладнилася прееклампсією різного ступеня тяжкості в 20 матерів пацієнток підгрупи С (40%) і в 6 (30%) підгрупи Т, а також плацентарною дисфункцією у 24 (48%) матерів осіб підгрупи С й у 8 (40%) підгрупи Т. Залізодефіцитна анемія мала місце у 18 (36%) матерів

дівчат підгрупи С й у 16 (26,6%) підгрупи Л. Загострення хронічного пієлонефриту під час вагітності було у 24 (40%) матерів дівчат підгрупи Л й у 18 (36%) підгрупи С. На ЕП страждали 12 (60%) матерів обстежених дівчаток підгрупи Т та 32 (64%) підгрупи С.

Загроза самовільного переривання вагітності в I триместрі була в 16 (32%) матерів пацієток підгрупи С й у 16 (26,6%) підгрупи Л. Загроза самовільного переривання вагітності в II триместрі виникала в 10 (20%) матерів осіб підгрупи С й у 4 (20%) підгрупи Т, затримки внутрішньоутробного росту плода (ЗВРП) – у 8 (40%) матерів дівчат підгрупи Т й у 6 (12%) матерів підгрупи С.

У матерів КГ перебіг вагітності найчастіше ускладнився токсикозом I половини вагітності – 3 (10%), плацентарною дисфункцією – 3 (10%), залізодефіцитною анемією – 4 (13,3%), загостренням хронічного пієлонефриту – 3 (10%). У тієї самої жінки мало місце поєднання патологічних станів під час вагітності. Особливості перебігу вагітності матерів обстежених дівчат наведено в табл. 2.7

Таблиця 2.7

Особливості перебігу вагітності в матерів дівчат основної та контрольної груп

Показник	Клінічні групи			
	Основна група			Контрольна група
	Л (n=60)	С (n=50)	Т (n=20)	n=30
1	2	3	4	5
Застуда в I триместрі вагітності	26 (43,3%)	30 (60%)	6 (30%)	2 (6,6%)
Застуда в II триместрі вагітності	26 (43,3%)	20 (40%)	4 (20%)	-

Продовження таблиці 2.7

1	2	3	4	5
Застуда в III триместрі вагітності	18 (30%)	22 (44%)	2 (10%)	1 (3,3%)
Токсикоз I половини вагітності	26 (43,3%)	32 (64%)	4 (20%)	3 (10%)
Прееклампсія	14 (23,3%)	20 (40%)	6 (30%)	2 (6,6%)
Залізодефіцитна анемія	16 (26,6%)	18 (36%)	4 (20%)	4 (13,3%)
Загострення хронічного пієлонефриту	24 (40%)	18 (36%)	-	3 (10%)
Плацентарна дисфункція	16 (26,6%)	24 (48%)	8 (40%)	3 (10%)
Екстрагенітальна патологія	24 (40%)	32 (64%)	12 (60%)	2 (6,6%)
Загроза самовільного переривання вагітності в I триместрі	16 (26,6%)	16 (32%)	2 (10%)	2 (6,6%)
Загроза самовільного переривання вагітності в II триместрі	6 (10%)	10 (20%)	4 (20%)	-
Затримка внутрішньоутробного росту плода	2 (3,3%)	6 (12%)	8 (40%)	-

Пологова діяльність матерів обстежених дівчат ОГ характеризувалася патологічним перебігом у 74 (56,9%) пацієнток, зокрема прееклампсією – у 2 (4%) матерів пацієнток підгрупи С й у 4 (20%) матерів осіб підгрупи Т. Клінічно вузький таз частіше виявляли в підгрупі Т – у 4 (20%) жінок. У матерів КГ ці патологічні стани були відсутні. Передчасне вилиття навколоплідних вод частіше мало місце в підгрупах Т (10 (50%) матерів обстежених дівчат) і С (22 (44%) матерів) порівняно з показниками

КГ – 1 (3%) мати. Оперативні пологи також були більш поширеними в клінічних підгрупах Т і С – 12 (60%) і 22 (44%) відповідно, у КГ – у 2 (7%) жінок. Слабкість пологової діяльності, що підлягала медикаментозному коригуванню, відзначено в 20 (40%) матерів пацієнток підгрупи С, у 16 (26,6%) підгрупи Л й у 2 (10%) підгрупи Т. Слабкість пологової діяльності, яка не підлягала медикаментозному коригуванню (пологи завершено оперативним шляхом), зафіксовано в 4 (20%) матерів дівчат підгрупи Т, у 8 (16%) підгрупи С й у 6 (10%) підгрупи Л. Серед матерів дівчат КГ мав місце 1 (3%) випадок завершення пологів оперативним шляхом через слабкість пологової діяльності, а також 1 (3%) випадок медикаментозного коригування слабкості пологової діяльності. Передчасні пологи мали місце в підгрупі Л у 4 (6,6%) матерів, у підгрупі С – у 4 (8%), у підгрупі Т – у 2 (10%). У 42 (32,3%) матерів перебіг пологів ускладнився декількома факторами: у 18 (13,8%) – слабкість пологової діяльності та кесарів розтин, у 12 (9,2%) – клінічно вузький таз та кесарів розтин, у 12 (9,2%) – передчасне вилиття навколоплідних вод і передчасні пологи.

У 78 (60%) дівчат ОГ спостерігався обтяжений період новонародженості. У 36 (28%) матерів дівчат ОГ під час пологів зареєстровано дистрес плода, зокрема розподіл за групами такий: підгрупа Л – 12 (20%) випадків дистресу, підгрупа С – 20 (40%), підгрупа Т – 4 (20%). У КГ дистрес плода був у 2 (7%) матерів. Асфіксія при народженні мала місце в 54 (42%) новонароджених ОГ: підгрупа Л – 20 (33,3%), підгрупа С – 22 (44%), підгрупа Т – 12 (60%). У КГ асфіксія виникла в 1 (3%) новонародженого. Пологову травму зареєстровано в 4 (3%) новонароджених ОГ: підгрупа С – 2 (4%), підгрупа Т – 2 (10%); гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку новонароджених – у 30 (23%) немовлят ОГ: підгрупа Л – 8 (13,3%), підгрупа С – 12 (26%), підгрупа Т – 10 (50%); у КГ такі зміни були відсутні. У 46 (35,4%) пацієнток період новонародженості був обтяжений декількома патологічними станами: у 20 (15,4%) дівчат спостерігався дистрес плода й асфіксія, у 4 (3,1%) – пологова травма та

гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, у 22 (16,9%) – дистрес пода і гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку. Особливості перебігу пологової діяльності матерів, дівчата яких страждали на АМК, наведено в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Особливості перебігу пологової діяльності матерів, дівчата яких страждають на аномальні маткові кровотечі в пубертатному періоді

Показник	Клінічні групи			
	Основна група			Контрольна група n=30
	Л (n=60)	С (n=50)	Т (n=20)	
Передчасне вилиття навколоплідних вод	18 (30%)	22 (44%)	10 (50%)	1 (3%)
Кесарів розтин	18 (30%)	22 (44%)	12 (60%)	2 (7%)
Прееклампсія в пологах	-	2 (4%)	4 (20%)	-
Слабкість пологової діяльності (без кесаревого розтину)	16 (26,6%)	20 (40%)	2 (10%)	1 (3%)
Слабкість пологової діяльності (причина кесаревого розтину)	6 (10%)	8 (16%)	4 (20%)	1 (3%)
Клінічно вузький таз	2 (3,3%)	2 (4%)	4 (20%)	-
Передчасні пологи	4 (6,6%)	4 (8%)	2 (10%)	-
Дистрес плода	12 (20%)	20 (40%)	4 (20%)	2 (7%)
Асфіксія при народженні	20 (33,3%)	22 (44%)	12 (60%)	1 (3,33%)
Пологова травма	-	2 (4%)	2 (10%)	-
Гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку	8 (13,3%)	12 (24%)	10 (50%)	-

Серед шкідливих звичок в обстежених пацієнток було паління. Так, 16 (12,3%) дівчат ОГ та 2 (6,6%) дівчинки КГ випалювали 2–5 сигарет на день.

Під час проведеної бесіди з дівчатами ОГ було виявлено стресові фактори, які могли безпосередньо вплинути на загальне самопочуття пацієнток, зокрема такі психотравмувальні ситуації: стреси в сім'ї (конфлікти між батьками, непорозуміння між пацієнткою та батьками) – 14 (10,7%) дівчат, стреси в школі – 20 (15,4%), конфлікти між однолітками – 24 (18,5%), розлучення батьків – 10 (7,7%), нерозділене почуття симпатії – 10 (7,7%), смерть родича – 6 (4,6%), надмірне навантаження в школі – 34 (26,1%). Психотравмувальні ситуації спостерігалися у 86 (66,1%) дівчат, причому, як правило, одна психотравмувальна ситуація призводила до інших негативних наслідків, зокрема погіршення стосунків з однолітками, батьками тощо. Дівчата КГ як стресові фактори відзначали: стреси в сім'ї – 1 (3,3%) дівчина, стреси в школі – 1 (3,3%), надмірне навантаження в школі – 4 (13,3%).

В ОГ 88 (67,7%) пацієнток проживали в задовільних соціально-побутових умовах та повних сім'ях, 42 (32,3%) дівчини – у неповних сім'ях, виховуючись лише матір'ю, бабусею, тіткою або батьком. Усі пацієнтки КГ проживали в задовільних соціально-побутових умовах та 27 (90%) дівчат мали повні сім'ї (табл.2.9).

Табл.2.9

Сім'ї, у яких виховувалися пацієнтки основної та контрольної груп

Члени родини, які виховували дівчину	Основна група	Контрольна група
Мати	20 (15,4%)	-
Бабуся	6 (4,6%)	3 (10%)
Тітка	6 (4,6%)	-
Батько	10 (7,7%)	-
Повна сім'я	88 (67,7%)	27 (90%)

В ОГ 26 (20%) пацієнок мали статевий дебют, у КГ – 4 (13%). Ці дівчата мали в анамнезі певні гінекологічні захворювання, які наведено в табл. 2.10.

Таблиця 2.10

Дані гінекологічного анамнезу в дівчат основної та контрольної груп

Гінекологічні захворювання	Клінічні групи			
	Основна група			Контрольна група
	Л (n=60)	С (n=50)	Т (n=20)	n=30
Патологія шийки матки	2 (3,3%)	2 (4%)	-	1 (3,3%)
Сальпінгоофорит	2 (3,3%)	2 (4%)	2 (10%)	1 (3,3%)
Кіста яєчника	-	-	2 (10%)	-
Запальні захворювання геніталій	4 (6,6%)	6 (12%)	4 (20%)	2 (6,6%)

В ОГ 26 (20%) дівчат мали гінекологічні захворювання, зокрема патологію шийки матки, сальпінгоофорит, кісту яєчника, запальні захворювання геніталій. На патологію шийки матки страждали 2 (3,3%) пацієнтки підгрупи Л, 2 (4%) підгрупи С. Сальпінгоофорит перенесли 2 (3,3%) особи з підгрупи Л, 2 (4%) з підгрупи С і 2 (10%) з підгрупи Т. Фолікулярна кіста мала місце в 2 (10%) дівчат підгрупи Т. Найпоширенішою патологією були запальні захворювання геніталій: підгрупа Л – 4 (6,6%) дівчини, підгрупа С – 6 (12%) дівчат, підгрупа Т – 4 (20%) дівчини. У КГ на патологію шийки матки страждала 1 (3,3%) пацієнтка, сальпінгоофорит перенесла 1 (3,3%) особа, запальні захворювання геніталій були у 2 (6,6%) обстежених.

2.2. Характеристика менструальної функції в пацієток основної та контрольної груп.

Для оцінювання менструальної функції дівчат з АМК аналізували вік настання менархе, характер менструального циклу та його порушення.

За даними анамнезу встановлено, що вік настання менархе в дівчат ОГ та КГ був у межах 9–15 років (табл. 2.11), найпоширенішим був вік 11–13 років. Так, в ОГ в цьому віці менархе наступило у 38 (63,3%) дівчат підгрупи Л, у 32 (64%) підгрупи С, у 14 (70%) підгрупи Т, а в КГ – у 25 (83,3%) дівчат. У віці 9–10 років менархе мало місце в 12 (20%) дівчат підгрупи Л, у 10 (20%) підгрупи С, 2 (10%) підгрупи Т, а також у 2 (6,7%) дівчат КГ. Настання менархе у віці 14–15 років зафіксовано в 10 (16,7) дівчат підгрупи Л, у 8 (16%) підгрупи С, у 4 (20%) підгрупи Т, а також у 3 (10%) пацієток КГ.

Таблиця 2.11

Розподіл пацієток клінічних груп за віком менархе

Вік менархе	Клінічна група			
	Основна група			Контрольна група
	Л (n=60)	С (n=50)	Т (n=10)	n=30
9–10 років	12 (20%)	10 (20%)	2 (10%)	2 (6,7%)
11–13 років	38 (63,3%)	32 (64%)	14 (70%)	25 (83,3%)
14–15 років	10 (16,7%)	8 (16%)	4 (20%)	3 (10%)

Оцінювання характеру ритму менструацій свідчить про переважання нерегулярного менструального циклу в ОГ (табл. 2.12). У підгрупі Л нерегулярний цикл був у 34 (56,7%) пацієток, тоді як регулярний – у 24 (40%), менархе мало 2 (3,3%) пацієтка. У підгрупі С ці характеристики ритму менструацій були в 32 (64%) й у 16 (32%) пацієток відповідно, менархе – у 2 (4%) осіб. Серед дівчат ОГ нерегулярний МЦ був у 18 (90%)

дівчат підгрупи Т, де рівень Нб був <80 г/л. У КГ переважав регулярний характер МЦ, 23 (76,7%) дівчини не мали проблем з місячними, 4 (13,3%) відзначали нерегулярність циклу, 3 (10%) мали менархе.

Таблиця 2.12

**Характеристика менструального циклу в основній
і контрольних групах**

Характер ритму менструацій	Клінічна група			
	Основна група			Контрольна група
	Л (n=60)	С (n=50)	Т (n=20)	n=30
Регулярний ритм	24 (40%)	16 (32%)	2 (10%)	23 (76,7%)
Нерегулярний ритм	34 (56,7%)	32 (64%)	18 (90%)	4 (13,3%)
<22 днів	20 (33,3%)	16 (32%)	12 (60%)	1 (3,3%)
>35 днів	14 (23,4%)	16 (32%)	6 (30%)	3 (10%)
Менархе	2 (3,3%)	2 (4%)	-	3 (10%)

В ОГ 42 (32,3%) пацієнтки мали регулярний МЦ, тоді як 88 (67,7%) – нерегулярний. Регулярний МЦ найчастіше траплявся в підгрупі Л – 24 (40%) осіб, тоді як у підгрупі С – 16 (32%), а в підгрупі Т – 2 (10%). Нерегулярний менструальний цикл характеризувався тривалістю <22 дні та >35 днів. МЦ тривалістю <22 днів був більш поширеним за регулярний МЦ та цикл тривалістю >35 днів і мав місце у 48 (37%) пацієнток ОГ: підгрупа Л – 20 (33,3%) дівчат, підгрупа С – 16 (32%), підгрупа Т – 12 (60%). МЦ тривалістю >35 днів виявлено в 36 (27,3 %) пацієнток ОГ: підгрупа Л – 14 (23,4%) дівчат, підгрупа С – 16 (32%), підгрупа Т – 6 (30%). У КГ МЦ тривалістю <22 днів був в 1 (3,3%) дівчини, а тривалістю >35 днів – у 3 (10%).

Середній вік виникнення АМК у дівчат ОГ становив 13,5 року (13,5 ± 3,5 року). Дівчата ОГ страждали також на рецидиви АМК (табл. 2.13).

Розподіл пацієток ОГ за кількістю рецидивів АМК

Кількість рецидивів АМК	Клінічна група		
	Основна група		
	Л (n=60)	С (n=50)	Т (n=20)
0 рецидивів	20 (33,3%)	18 (36%)	-
1 рецидив	18 (30%)	14 (28%)	-
2 рецидиви	12 (20%)	10 (20%)	3 (30%)
3 рецидиви	4 (6,7%)	4 (8%)	4 (40%)
4 рецидиви	6 (10%)	4 (8%)	3 (30%)

Жодного рецидиву АМК не було у 38 (29%) дівчат ОГ, зокрема й у 4 (3,1%) пацієток, у яких кровотеча виникла під час менархе. У 18 (30%) дівчат підгрупи Л та в 14 (28%) підгрупи С мав місце 1 рецидив АМК. У підгрупі Т, де рівень гемоглобіну був <80 г/л, відзначалося 2–4 рецидиви АМК: (2 рецидиви в 6 (30%) дівчат, 3 – у 8 (40%), 4 – у 6 (30%)). У підгрупі Л 2 рецидиви АМК були в 12 (20%) дівчат, 3 рецидиви – у 4 (6,7%), 4 рецидиви – у 6 (10%). У підгрупі С 2 рецидиви АМК були в 10 (20%) дівчат, 3 рецидиви – у 4 (8%), 4 рецидиви – у 4 (8%).

Рецидиви АМК виникли на тлі як регулярного, так і нерегулярного менструального циклу (табл. 2.14).

**Розподіл пацієнок ОГ за кількістю рецидивів АМК
та регулярністю менструального циклу**

Кількість рецидивів АМК	Клінічна група								
	Основна група								
	Л (n=60)			С (n=50)			Т (n=20)		
	Характер ритму менструацій								
	менархе	регулярний	нерегулярний	менархе	регулярний	нерегулярний	менархе	регулярний	нерегулярний
0 рецидивів	2 (3,3%)	8 (13,3%)	10 (16,7%)	2 (4%)	8 (16%)	8 (16%)	-	-	-
1 рецидив		10 (16,7)	8 (13,3%)		4 (8%)	10 (20%)		-	-
2 рецидиви		2 (3,3%)	10 (16,7%)		2 (4%)	8 (16%)		2 (10%)	4 (20%)
3 рецидиви		2 (3,3%)	2 (3,3%)		2 (4%)	2 (4%)		-	8 (40%)
4 рецидиви		2 (3,3%)	4 (6,8%)		-	4 (8%)		-	6 (30%)

У 84 (64,6%) дівчат рецидиви АМК виникли на тлі нерегулярного менструального циклу. Найбільша кількість рецидивів (2-4) мала місце в дівчат підгрупи Т. За нерегулярного ритму менструацій у підгрупі Т по 2 рецидиви мали 4 (20%) пацієнтки, по 3 рецидиви – 8 (40%), по 4 рецидиви – 6 (30%) осіб.

Під час звернення до лікаря дівчата ОГ скаржилися не лише на рясні кров'яністі виділення, але й на загальну слабкість (104 (80%) пацієнтки), біль унизу живота (88 (67,7%) пацієнток), запаморочення (54 (41,5%) пацієнтки), швидку втомлюваність (78 (60%) пацієнток) та головний біль (30 (23,1%) пацієнток). Крім того, батьки дівчат відзначали їхню підвищену

дратівливість (26 (20%) дівчат) і плаксивість (22 (16,9%) дівчини) (рис. 2.1). Причому та сама пацієнтка могла одночасно висувати декілька скарг.

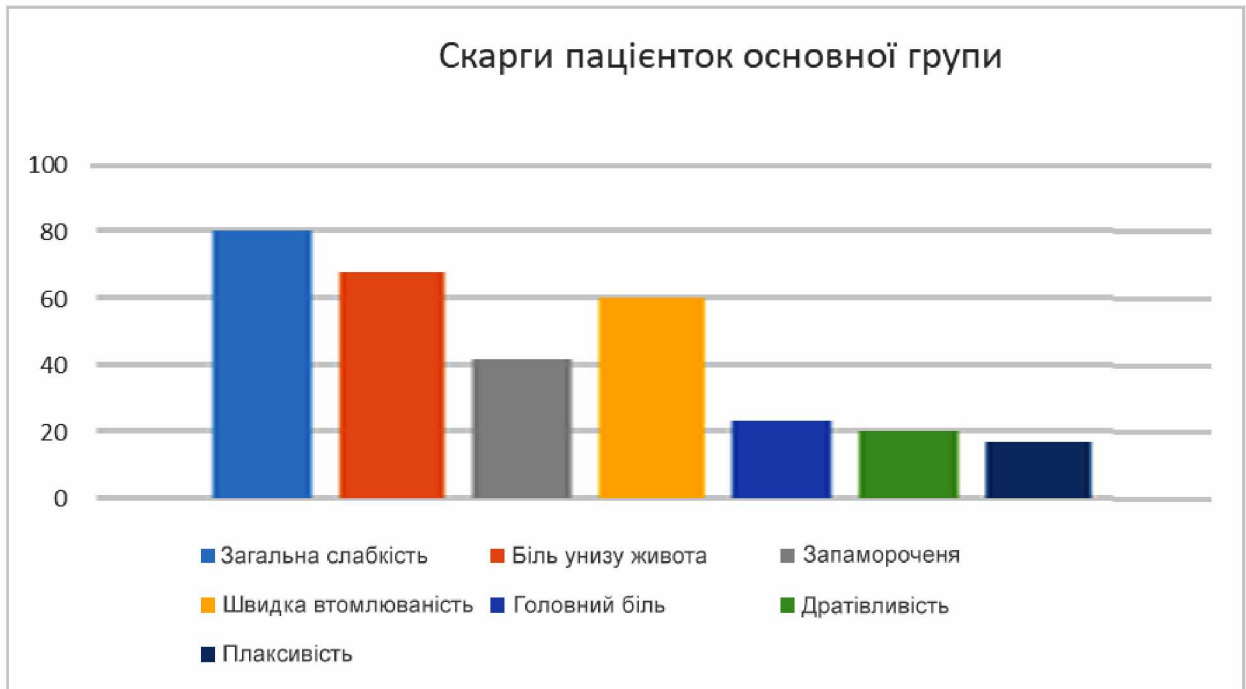


Рис. 2.1 Гістограма розподілу скарг пацієнток основної групи, %

Дівчата КГ під час профілактичного огляду скарг не висували. Скарги пацієнток ОГ з АМК залежно від ступеня тяжкості анемії наведено в табл. 2.15.

Таблиця 2.15

Скарги пацієнток ОГ з АМК при зверненні до лікаря

Скарги пацієнток	Клінічна група		
	Основна група		
	Л (n=60)	С (n=50)	Т (n=20)
Загальна слабкість	46 (76,7%)	40 (80%)	18 (90%)
Біль унизу живота	40 (66,7%)	38 (76%)	10 (50%)
Запаморочення	18 (30%)	22 (44%)	14 (70%)
Швидка втомлюваність	32 (53,3%)	30 (60%)	16 (80%)
Головний біль	12 (20%)	12 (24%)	6 (30%)

Продовження таблиці 2.15

Скарги пацієнок	Клінічна група		
	Основна група		
	Л (n=60)	С (n=50)	Т (n=20)
Дратівливість	8 (20%)	12(24%)	6 (30 %)
Плаксивість	10 (16,6%)	8 (16%)	4 (20%)

В ОГ 40 (30,8%) пацієнок одночасно скаржилися на загальну слабкість, біль унизу живота та запаморочення, 34 (26,1%) – на загальну слабкість, запаморочення та швидку втомлюваність, 30 (23, 1%) – на загальну слабкість, головний біль, плаксивість.

2.3. Методи дослідження та лікування.

Під час дослідження всі пацієнтки пройшли комплексне загальноклінічне й лабораторно-інструментальне обстеження.

Ступінь тяжкості анемії діагностували на підставі зниження концентрації гемоглобіну (табл. 2.16) та рівня функціонального заліза в організмі [35].

Таблиця 2.16

Ступінь тяжкості анемії

Ступінь тяжкості анемії	Рівень гемоглобіну, г/л
Легкий	114,5 ± 4,5
Середній	94,5 ± 14,5
Тяжкий	<80

Особливу увагу приділяли скаргам пацієнок та їхніх батьків, даним анамнезу захворювання, становленню й характеру МФ, наявності

гінекологічних і екстрагенітальних захворювань, особливостям перебігу вагітності та пологів у матерів, а також соціально-психологічному стану.

Оцінюючи дані загального огляду, визначали характер статури, масу тіла [20] , зріст з підрахунком індексу маси тіла (ІМТ: маса тіла (кг)/зріст² (м)). Залежно від значення ІМТ виділяли такі конституціональні типи статури: астенічна статура – ІМТ ≤ 18 кг/м²; нормостенічна статура – $18 \text{ кг/м}^2 < \text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$; гіперстенічна статура – ІМТ ≥ 25 кг/м². Згідно з класифікацією ВООЗ, ІМТ, понад 30,0 кг/м², відповідає ожирінню [188].

Визначення рівня відповідності фізичного розвитку віковим нормативам проводили за допомогою лінійних діаграм, розроблених Г. М. Даниленком і співавт. [7]. Статевий розвиток оцінювали за методикою Джеймса Таннера, яка дає змогу встановити статеву формулу з визначенням рівня розвитку вторинних статевих ознак і характеру МФ [229] (табл. 2.17).

Таблиця 2.17

Шкала Д.Таннера для оцінювання статевого дозрівання дівчат

Стадія статевого розвитку	Молочні залози	Оволосіння		Менархе (Ме)	Вік, років
		Лобкове (Рb)	Пахвове (Ах)		
I	Ma I	Pb I	Ax I	Me0	До 9 років
I	Ma II	Pb I	Ax I	Me0	9–10
II	Ma III	Pb II	Ax I	Me0	10–11
III	Ma IV	Pb III	Ax II	Me1 Менархе	12–13
IV	Ma IV	Pb III	Ax III	овуляція	14–15
V	Вугрі, зниження тембру голосу, зупинення росту				15-17

Під час проведеного дослідження було визначено соматичний та гінекологічний статус обстежених пацієнок. Для встановлення діагнозу використовували міжнародну статистичну класифікацію хвороб і проблем,

пов'язаних зі здоров'ям, десятого перегляду (МКБ-10) [251]. Додатково застосовували класифікацію ВООЗ, яка терміном «підлітки» позначає людей віком від 10 до 18 років.




Об'єктивне клінічне дослідження здійснено за класичною загальноприйнятою схемою: огляд, пальпація, перкусія, аускультация, визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти і глибини дихальних рухів, вимірювання артеріального тиску (АТ), температури тіла, характер фізіологічних відправлень. Проводився огляд та пальпація щитоподібної та молочних залоз.

Показники АТ та ЧСС дали змогу визначити рівень волемічних порушень під час обчислення індексу Альговера (індекс = ЧСС/систоличний АТ). При значенні показника $\leq 0,54$ індекс вважали нормальним, значення $\geq 0,8$ було вказівкою на стан шоку.

Усі дівчата пройшли гінекологічний огляд. Особливу увагу звертали на відповідність статевих органів статі та віку, характер оволосяння, розмір клітора, великих і малих статевих губ, стан дівочої пліви, характер виділень зі статевих шляхів (колір, рясність, запах, локалізація), стан слизової оболонки піхви та шийки матки. При проведенні ректо-абдомінального дослідження оцінювали розмір, розташування, величину, консистенцію, рухливість матки та яєчників, наявність болю при пальпуванні. Дівчат, які жили статевим життям, оглядали в дзеркалах та робили кольпоскопію. Огляд гінеколога проводили при надходженні до стаціонару, під час проведення гемостатичної терапії щоденно для оцінювання об'єму крововтрати.

Для візуального оцінювання крововтрати використовувався метод, розроблений Janssen С. А. [163] і рекомендований Американським коледжем акушерів-гінекологів. Зокрема, пацієнткам ОГ і КГ рекомендували заповнити спеціальну таблицю (рис. 2.2), адаптовану для використання дівчатами-підлітками. У цій таблиці рахували кількість використаних гігієнічних засобів під час менструації. Потім обчислювали загальну кількість балів відповідно до ступеня промокання санітарного матеріалу: 1, 5 і 20 балів для

прокладок, 1, 5 і 10 балів для тампонів. Кількість балів 185 і більше свідчила про менорагію, тобто перевищення норми (понад 80 мл на добу) за кількістю крові, що виділяється в дні менструації.

Прокладки	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Згустки крові								




Тампони	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Згустки крові								

Рис. 2.2. Візуальна схема оцінювання крововтрат (С. А. Janssen, 1995)

За наявності показань пацієнок додатково оглядали суміжні спеціалісти та медичний психолог або лікар-психотерапевт.

Лабораторні методи. В усіх пацієнток визначали показники крові (еритроцити, гемоглобін, гематокрит, лейкоцитарна формула, ШОЕ), групу крові та резус-фактор, біохімічні показники (загальний білок, гематокрит, коагулограма). Дослідження проводили за відповідними методиками.

Забір крові здійснювали вранці натщесерце в стерильних умовах. Венозну кров (5–10 мл) забирали у здорових дівчат і пацієнток з АМК у пробірки K2 EDTA VACUTAINER. Для отримання сироватки крові зразки відстоювали за кімнатної температури 20–30 хвилин, потім центрифугували (3000 об./хв, 10 хв). Сироватку розподіляли в мікропробірки Eppendorf (1,5 мл) і зберігали при -51°C до аналізу.

Цільну кров для цитометрії збирали у вакутейнери з K2 EDTA і доставляли в лабораторію за низької температури протягом 3 годин. Для отримання суспензії лейкоцитів застосовували протокольну процедуру лізування та промивання: зразки крові (100 мкл) інкубували з FACSlyse- або Pharmlyse-розчинами, центрифугували, промивали PBS і повторювали процедуру двічі.

Життєздатність лейкоцитів визначали методом проточної цитометрії після фарбування антитілами CD45⁺, міченими APC-Cy7, та барвником 7-AAD. Для аналізу використовували SSC/FL6-дотплоти, визначаючи регіони життєздатних клітин. Флуоресценцію 7-AAD вимірювали в каналі FL-3. За допомогою CD45⁺ проводили гейтування регіонів, де спостерігали життєздатні клітини (негативно забарвлені 7-AAD) (рис. 2.3).

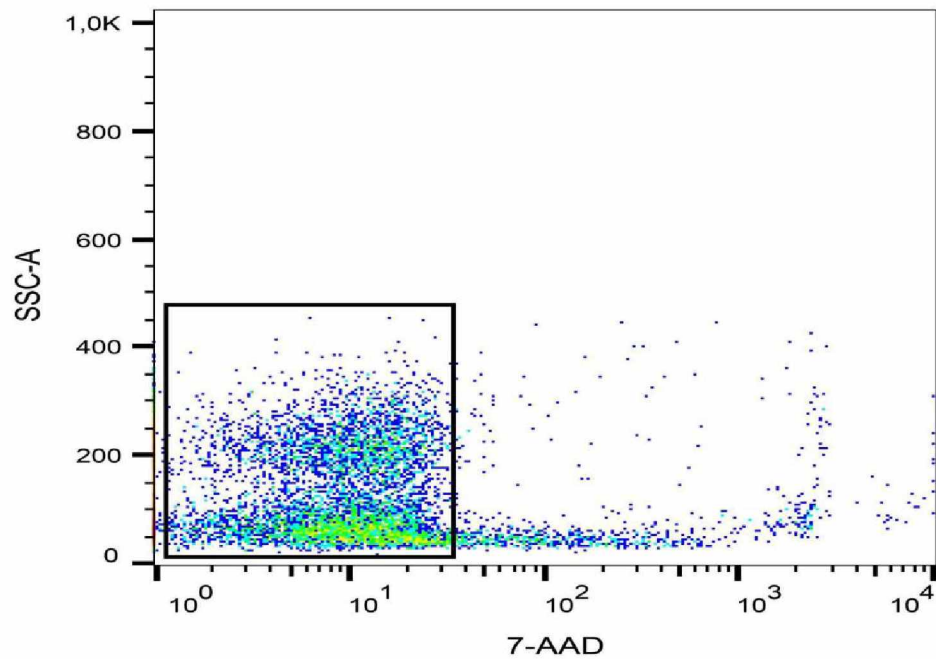


Рис. 2.3. Приклад ідентифікації життєздатних лейкоцитів за допомогою визначення популяції 7-AAD⁻-клітин (регіон життєздатних клітин виділено).

Суспензію лейкоцитів отримували за стандартним протоколом. Клітини інкубували з індикатором вільних радикалів H₂DCFDA (5 мкМ) при 37°C протягом 30 хв. Паралельно додавали антитіла CD45-APC-Cy7 та барвник 7-AAD для визначення життєздатності лейкоцитів.

Флуоресценцію 2',7'-дихлорфлуоресцеїну (ДХФ), утвореного під впливом АФК, визначали в каналі FL-1 проточного цитометра «FACS Canto II». Середню інтенсивність флуоресценції аналізували за допомогою «BD FACSDiva™» для кількісного оцінювання внутрішньоклітинної генерації АФК у CD45⁺ та 7-AAD⁻ клітинах.

Кров збирали у вакутейнери з цитратом натрію. До 100 мкл крові додавали 1 мл фізіологічного розчину (0,9% NaCl) у полістиролові пробірки, центрифугували (1000 об./хв, 5 хв) та видаляли супернатант. Еритроцити промивали та ресуспендували в 1% розчині NaCl, після чого повторювали процедуру двічі.

Отриману суспензію (10 мкл еритроцитів на 1 мл 0,9% NaCl) використовували безпосередньо для дослідження.

Аліквоти крові, зібраної у вакутейнери з K2EDTA, відмивали. До 2 мкл еритроцитів додавали робочий розчин H2DCFDA (10 мкМ, виготовлений із 10 мМ вихідного розчину в DMSO) та інкубували 30 хв у темряві за кімнатної температури. Після інкубації еритроцити двічі відмивали та ресуспендували.

Окиснення H2DCFDA під дією АФК утворювало флуоресцентний 2',7'-дихлорфлуоресцеїн (DCF), інтенсивність якого вимірювали в каналі FL1 за допомогою «BD FACSCanto™ II». Середню інтенсивність флуоресценції DCF аналізували в програмі «BD FACSDiva™».

Цільну кров з групи контролю та підгруп пацієток з анемією промивали. До 2 мкл еритроцитів додавали 500 мкл 1x анексин-зв'язувального буфера, потім інкубували з 5 мкл анексину V, міченого флуоресцеїном FITC. Інкубували 30 хв у темряві за кімнатної температури, після чого додавали 400 мкл буфера.

Флуоресценцію визначали в каналі FL1 за допомогою «BD FACSCanto™ II». Для аналізу інтенсивності ериптозу використовували програму «BD FACSDiva™», визначаючи відсоток анексин V-позитивних еритроцитів і середню інтенсивність флуоресценції анексину V-FITC. У кожній пробі реєстрували 100 000 подій.

До суспензії лейкоцитів додавали 5 мкл Mouse Anti-Human CD284, мічених флуорохромом фікоеритрином PE (BD Pharmingen, США), та інкубували 20 хв за кімнатної температури. Інтенсивність флуоресценції реєстрували при збудженні 488 нм та емісії 585 нм за допомогою проточного цитометра «BD FACSCanto™ II» (BD Biosciences, США).

До суспензії лейкоцитів додавали 5 мкл Mouse Anti-Human CD14, мічених APC-Cy7 (BD Pharmingen, США), та інкубували 20 хвилин за кімнатної температури.

Інтенсивність флуоресценції реєстрували при збудженні 633 нм та емісії 780 нм за допомогою проточного цитометра «BD FACSCanto™ II» (BD Biosciences, США).

У пацієнок КГ та ОГ визначали рівень сироваткового Fe в крові. Збір крові виконували з вени натще (від 8 до 14 годин голоду). Напередодні пацієнткам рекомендували уникати харчових навантажень та відмовитися від прийому препаратів заліза (або здавати через 7 днів після останнього прийому). Рівень Fe в сироватці крові визначали фотометричним методом за стандартною методикою.

Стан ендокринної функції гіпофіза, яєчників і наднирників оцінювали шляхом визначення рівня гонадотропних і стероїдних гормонів у СК. Гормональний стан дівчат ОГ та КГ оцінювали за рівнем концентрації ЛГ, ФСГ, ПРГ, E2, Т, ПРЛ, К; ГЗСГ, ТТГ, Т3, Т4 у СК визначали методом ІФА з використанням стандартних тест-наборів «Biointernational», Франція. Забір крові проводили шляхом пункції ліктьової вени з 9 до 10 години ранку, у КГ – на 5–7-й день МЦ, в ОГ – на 5–7-й та 21–23-й день МЦ.

Для виключення онкологічного процесу в СК визначали онкомаркери: СЕА, СА-125 – за допомогою стандартних тест-систем.

Дослідження ендокринного статусу й онкомаркерів проводили на базі клініко-діагностичної лабораторії «Хелп-Клініка».

Інструментальні методи. Ультразвукове і доплерометричне дослідження органів малого таза робили за допомогою ультразвукового сканера «MINDRAY M7» (Китай) з використанням трансабдомінального датчика 3,5 МГц і трансвагінального датчика 6,5–7 МГц за стандартними методиками. Дівчатам, що жили статевим життям, УЗД виконували одночасно з використанням трансабдомінальної та трансвагінальної методик, що значно підвищувало якість діагностики. Іншим дівчатам УЗД робили трансабдомінальною методикою. Ця методика вимагає спеціальної підготовки, яка включала в себе наповнення сечового міхура перед обстеженням (за 2 години до обстеження пацієнтка випивала 1 л рідини).

Трансректальне УЗД також використовували для оцінювання стану органів малого таза. Напередодні ввечері та зранку в день дослідження ставили очисну клізму. УЗД робили на 5–7-й день МЦ або в будь-який день МЦ за призначенням гінеколога. При проведенні УЗД оцінювали стан органів малого таза: матку, шийку матки, яєчники. Додатково оцінювали структуру міометрія, товщину й ехоструктуру ендометрія, фолікулогенез (кількість фолікулів у максимальному ехографічному зрізі, максимальний діаметр домінантного фолікула), визначали наявність об'ємних утворень яєчників, їхні розміри [11].

Після проведеного ехографічного оцінювання стану матки та яєчників виконували доплерометричне дослідження з подальшим кількісним і якісним оцінюванням кривих швидкостей кровотоку (КШК) у маткових (МА), базальних (БА) і спіральних артеріях (СА) міометрія [240]. При дослідженні використовувався датчик 3–7 МГц, частотний фільтр 100 Гц та пробний об'єм 2 мм.

Візуалізували МА в ділянці переходу шийки матки в тіло, БА - на лінії, що розмежовує міометрій та ендометрій, СА - у товщі ендометрія.

При проведенні якісного оцінювання КШК в ОГ отримували КШК у фази систоли й діастоли серцевого циклу та порівнювали їх з показниками КГ.

Під час кількісного оцінювання КШК в досліджуваних судинах аналізували пікову систолічну швидкість кровотоку (СШК), максимальну систолічну швидкість кровотоку (PSV), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (EDV) й усереднену за часом швидкість кровотоку (TAMX). Ці показники використовували для обчислення пульсаційного індексу (PI). PI є кутнезалежним показником, що показує стан опору кровотоку й інтенсивність кровопостачання за один серцевий цикл [9].

Пульсаційний індекс обчислювали за формулою:

$$PI = (PSV-EDV)/TAMX.$$

За життєвими показаннями з гемостатичною метою виконували гістерорезектоскопію з подальшим гістоморфологічним дослідженням матеріалу [36].

Гістоморфологічне дослідження виконували в умовах патогістологічної лабораторії КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» Харківської міської ради.

Методи лікування. Вибір метода лікування дівчат з АМК є серйозною і відповідальною справою в роботі лікаря-гінеколога, надзвичайно актуальною з огляду на подальше прогнозування дітородної функції. Збереження репродуктивного здоров'я дівчат з АМК потребує призначення конкретної лікарської терапії та вимагає персоніфікованого підходу до кожної пацієнтки.

Сучасну концепцію лікування дівчат з АМК можна розділити на три етапи [226, 132].

Перший етап – гемостатична терапія в період кровотечі.

Прийняття рішення щодо призначення виду гемостазу базується не лише на тяжкості кровотечі та стані пацієнтки, але й на протипоказаннях, необхідності застосування контрацепції, супутньої гінекологічної та екстрагенітальної патології.

Другий етап – профілактика рецидиву АМК в найближчі 3 місяці (період відновлення). Вибір медикаментозної терапії залежить від гемостазу, який був використаний на першому етапі.

Третій етап – етіопатогенетичне коригування розвитку АМК, яке потребує нормалізації функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, коригування психоемоційної дисфункції, проліферативних процесів, компенсації екстрагенітальної патології та ін.). Диспансерне спостереження дівчат ОГ у лікаря-гінеколога.

Отже, на **I етапі** пацієнтки ОГ отримували негормональний гемостаз: антифібринолітичні препарати (разова доза 10-25 мг/кг що 8 годин (не більше за 3 г на добу) протягом 5 днів) та НПЗП (відповідно до інструкції до препарату). 8 пацієнткам (6,2%) ОГ за життєвими показаннями з гемостатичною метою було проведено гістерорезектоскопію (Наказ МОЗ України № 353 від 13.04.2016) [36]. Додатково 38 (63%) пацієнткам підгрупи Л, 42 (84%) пацієнткам підгрупи С та всім пацієнткам підгрупи Т було застосовано гормональний гемостаз. Показаннями до цього були [33]: рецидиви АМК, тяжкі форми анемії, відсутність ефекту від проведеної негормональної терапії протягом 7 днів, ознаки гіперпластичного процесу ендометрія, функціональні кісти яєчників за даними УЗД.

Як гормональний гемостаз призначалися КОК з високим умістом етинілестрадіолу (30–50 мкг) [202], причому ці призначення робили індивідуально для кожної пацієнтки, тобто з дотриманням персоніфікованого підходу до вибору препарату для гормонального гемостазу [18].

Схема проведення гормонального гемостазу: 1 таблетка 3 рази на добу протягом 7 днів; далі за низхідною схемою кожні 2-3 дні зменшували прийом препарату на 1 таблетку до 1 таблетки на добу. Загальна тривалість прийому КОК була 21 день.

На **II етапі** лікування з метою профілактики рецидивів АМК пацієнткам призначали гормональну терапію з урахуванням типу АМК, який встановлювали за діагностичним алгоритмом, запропонованим Т. Ф. Татарчук [33] (табл. 2.18)

Принципи діагностики НЛФ, гіпер- та гіпоестрогенної ановуляції

Параметри	НЛФ	Ановуляція	
		гіпоестрогенна	гіперестрогенна
МЦ: характеристика, тривалість (дні)	Регулярний, 22–30	Нерегулярний, <22 та/або >35	Нерегулярний, >35
Товщина ендометрія на 21–23-й день циклу, (мм)	<10	<8	>14
Максимальний діаметр фолікула, (мм)	16-18	<7	>25
Рівень прогестерону на 21–23-й день циклу (нмоль/л)	15-20	<15	<15
Рівень естрадіолу на 21–23-й день циклу (пг/мл)	51-300	<50	>301
Результати гістологічного дослідження ендометрія	Неповноцінна секреторна трансформація	Атрофічні або проліферативні зміни	Гіперпластичні процеси

Пацієнткам, які вже мали статевий дебют, для профілактики рецидивів АМК та з контрацептивною метою, а також дівчатам з ановуляторними гіпоестрогенними АМК призначали монофазні КОК, що містять гестаген з вираженою антипроліферативною активністю. Іншим дівчатам залежно від типу АМК призначали високоселективний гестаген – дидрогестерон.

Пацієнткам з овуляторними АМК на тлі НЛФ призначали дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу з 15-го по 25-й день МЦ, при ановуляторних гіперестрогенних АМК цей препарат призначали по 10 мг 2 рази на добу з 11-го по 25-й день МЦ.

Серед дівчат ОГ овуляторні АМК на тлі НЛФ мало 42 (32,3%) пацієнтки, ановуляторні гіперестрогенні АМК – 30 (23,1%), ановуляторні гіпоестрогенні АМК – 54 (41,5%); у 4 (3,1%) пацієнток було менархе.

Гормональна терапія призначалася на 3 місяці.

Додатково пацієнтки ОГ перебували під наглядом лікаря-гематолога. Дівчатам з рівнем Hb < 100 г/л призначали препарати заліза [5]. Дівчата віком від 10 до 12 років отримували жувальні таблетки, які містять 357 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозату, що еквівалентно 100 мг заліза. Дівчата віком від 13 до 17 років – таблетки, які містять сульфату заліза 247,25 мг, що еквівалентно 80 мг заліза (II), фолієвої кислоти 0,35 мг. Пацієнткам 3-ї підгрупи з рівнем Hb < 70 г/л за життєвими показаннями вводили еритроцитарну масу [35]. Пацієнткам з рівнем Hb > 100 г/л рекомендували дієту з продуктів, багатих на Fe.

Дівчатам підгруп С та Т додатково призначали ВМК з умістом цинку й аскорбінової кислоти.

На **III етапі** було рекомендовано коригування харчового режиму, стабілізацію режиму сну та відпочинку, а також спостереження в лікаря-гінеколога, суміжних спеціалістів з метою лікування та контролю супутньої екстрагенітальної патології.

Залежно від типу АМК дівчатам ОГ з метою нормалізації функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, з лікувально-профілактичною метою, одразу після проведеної гормональної терапії призначали:

1. При НЛФ – рослинний препарат, що містить рідкий екстракт плодів прутняка звичайного (*Agnus Castus*), який регулює дозрівання жовтого тіла в яєчниках та нормалізує рівень статевих гормонів. За рахунок вмісту вітаміну С та ефірних олій має виражений антиоксидантний ефект. У віці 10-12 років – 3-5 крапель – 3 рази на день, 13-17 років – 7-10 крапель – 3 рази на день, протягом 30 днів.

2. При гіперестрогенній ановуляції – препарат, що містить високоочищений індол-3-карбінол, який нормалізує метаболізм естрогенів

в організмі та перешкоджає розвитку естроген-залежних процесів (антиестрогенна й антипроліферативна активність), впливає на процеси ОС; 0,4 г 2 рази на добу протягом 30 днів.

3. При гіпоестрогенній ановуляції – комплексний препарат з вмістом інозитулу, вітаміну С, глюконату цинку, вітаміну Е, фолієвої кислоти, який регулює рівень статевих гормонів, сприяє захисту клітин від ОС, 4,8 г на добу, протягом 30 днів.

З метою визначення ефективності етіопатогенетичної корекції розвитку типу АМК 130 пацієток ОГ залежно від типу АМК та методу лікування було додатково розподілено на такі клінічні підгрупи:

- IA клінічна підгрупа – **22 пацієтки з НЛФ**, які на III етапі лікування додатково отримували рідкий екстракт плодів прутняка звичайного (*Agnus Castus*); протягом 30 днів;

- IB клінічна підгрупа (підгрупа порівняння) – **20 пацієток з НЛФ**, яким додаткову терапію не проводили;

- IIA клінічна підгрупа – **20 пацієток з гіперестрогенною ановуляцією**, які на III етапі лікування додатково отримували високоочищений індол-3-карбінол, 0,4 г 2 рази на добу протягом 30 днів;

- IIB клінічна підгрупа (підгрупа порівняння) – **14 пацієток з гіперестрогенною ановуляцією**, яким додаткову терапію не проводили;

- IIIA клінічна підгрупа – **30 пацієток з гіпоестрогенною ановуляцією**, які на III етапі лікування додатково отримували комплексний препарат з вмістом інозитулу, вітаміну С, глюконату цинку, вітаміну Е, фолієвої кислоти, 4,8 г на добу, протягом 30 днів;

IIIB клінічна підгрупа (підгрупа порівняння) – **24 пацієтки з гіпоестрогенною ановуляцією**, яким додаткову терапію не проводили.

Через 6 місяців після виникнення АМК звертали увагу на самопочуття дівчат, їхні скарги, характеристику МЦ, відсутність рецидивів, показники рівня гормонів, стан внутрішніх статевих органів за даними УЗД.

Усіх дівчат ОГ консультували суміжні спеціалісти, за необхідності проводилося відповідне лікування супутньої екстрагенітальної патології.

Методи статистичного аналізу. Для статистичного аналізу даних використовували пакет програм оброблення даних загального призначення «Statistica for Windows» та програм «GraphPad Prism» 7.05 і 5.0. Застосовували критерії Шапіро – Уїлка та Холмогорова – Смирнова для перевірки нормальності розподілу вибірок. Для порівняння двох незалежних груп використовували або непараметричний u-критерій Манна – Уїтні, або параметричний t-критерій Стьюдента. У першому випадку числові значення було представлено у вигляді медіани (Me) й інтерквартильного розмаху (IQR).

Для дослідження впливу незалежної змінної на залежну застосовували непараметричні аналоги дисперсійного аналізу: критерій Краскела – Уоліса і медіанний тест; для аналізу динаміки використовували критерій Вілкоксона – Манна – Уїтні для пов'язаних вибірок.

Для створення моделі прогнозування застосовували дискримінантний аналіз як метод багатовимірної статистики.

При аналізі та порівнянні показників номінальної шкали застосовували таблиці пов'язаності та критерій χ^2 Пірсона.

Для оцінювання динаміки показників зони інтересу додатково розраховували показник абсолютної динаміки за формулою:

$(P_{\text{було}} - P_{\text{стало}}) / P_{\text{було}} \cdot 100\%$, де $P_{\text{було}}$ – значення показника на початку, $P_{\text{стало}}$ – значення показника після лікування.

Резюме

Шляхом вивчення даних анамнезу та клінічної характеристики хворих уточнено особливості перебігу АМК у дівчат пубертатного віку. Дівчата з АМК страждали на супутню ЕП, насамперед на захворювання ШКТ, ССС та патологію щитоподібної залози, зайву вагу. У 46% дівчат виявлено одночасне поєднання декількох екстрагенітальних захворювань.

У матерів дівчат з АМК спостерігався патологічний перебіг вагітності та пологів, причому в 52% жінок на тлі екстрагенітальної патології. Перебіг вагітності ускладнювався загрозою переривання (41,5%), плацентарною дисфункцією (36,9%), прееклампсією (30,7%). У 12% жінок розвинулася ЗВУР. Пологи супроводжувалися слабкістю пологової діяльності у 71% жінок, передчасним вилиттям навколоплідних вод у 38% жінок, дистресом плода у 27% жінок. У 40% випадків пологи закінчилися оперативно. 41% дівчат з АМК при народженні перенесли асфіксію, 3% – пологову травму. У 23% дівчат період новонародженості ускладнився гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. На загальне самопочуття дівчат з АМК впливали психотравмувальні ситуації (конфлікти та непорозуміння в сім'ї, стреси в школі, конфлікти з однолітками, розлучення батьків, надмірні навантаження в школі). Неповні сім'ї мало 32,3% дівчат. Аналіз даних гінекологічного анамнезу демонструє, що 20% дівчат з АМК мали статевий дебют та перенесли гінекологічні захворювання. Регулярний МЦ був у 32,3% дівчат, тоді як у 67,7% – нерегулярний. У 70,7% дівчат траплялися рецидиви АМК, зокрема в 64,6% – на тлі нерегулярного менструального циклу. Найбільш частими скаргами при зверненні до лікаря-гінеколога в дівчат з АМК були загальна слабкість (80%), біль унизу живота (67,7%) та швидка втомлюваність (60%).

Аналіз даних проведеного дослідження дає змогу стверджувати, що велику роль у розвитку АМК у дівчат пубертатного періоду відіграє преморбідний фон: обтяжений перебіг вагітності (75,4%) і пологів матері (56,9%), період новонародженості (60%), психотравмуючі ситуації (66,1%), наявність супутньої екстрагенітальної (86,1%) та гінекологічної (20%) патології. Розвиток порушень менструального циклу потребує дообстеження дівчат пубертатного віку з АМК для подальшого розроблення прогностичних критеріїв розвитку цієї патології, вироблення персоніфікованих терапевтичних методик, попередження розвитку рецидивів АМК.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1. Vygivska LA, Radzishavska YB, Pliekhova OO. Features of pregnancy and childbirth in mothers and girls suffering from abnormal uterine bleeding during puberty. *Wiad Lek.* 2024;77(9):1740-1744. doi: 10.36740/WLek/193759.
2. Pliekhova O, Vygivska L. Abnormal uterine bleeding in adolescent girls against the backdrop of stressful situations. In: *Scientific forum: theory and practice of research: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference; 2024 April 5; Valencia. Valencia, Kingdom of Spain: International Center of Scientific Research; 2024. P. 81.*
3. Pliekhova O. The peculiarities of the establishment of menstrual function in the pubertal period. У: *Пріоритетні напрямки перинатальної медицини: матеріали V міжнародної наук.-практ. конф.; 2024 Квіт. 19; Харків. Харків: ХНМУ; 2024. С. 94-97.*
4. Плехова ОО. Структура екстрагенітальної патології в дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами. У: *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2024 Січ. 20-22; Харків. Харків: ХНМУ; 2024. С. 234-235.*
5. Вигівська ЛА, Плехова ОО, Благовещенський РС. Особливості функції щитоподібної залози в дівчат пубертатного періоду з аномальними матковими кровотечами. У: *Світ наукових досліджень. Вип. 35: Матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції; 2024 Листоп. 20-21; Тернопіль. Тернопіль: ФОП Шпак В. Б.; 2024. С. 227-230.*
6. Pliekhova OO. Hormonal background characteristics in pubertal girls with abnormal uterine bleeding depending on anemia severity. *Охорона здоров'я дітей та підлітків.* 2024;1-2:270.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕРУВАННЯ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ ЛЕЙКОЦИТАМИ Й ЕРИТРОЦИТАМИ ПЕРИФЕРІЧНОЇ КРОВІ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕНСИВНОСТІ ПРОЦЕСІВ ЕРИПТОЗУ ЕРИТРОЦИТІВ У ПАЦІЄНТОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ

3.1. Визначення процесів інтенсивності генерування АФК лейкоцитами периферичної крові здорових дівчат та пацієнток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.

Найбільш поширеною гінекологічною скаргою дівчат ПП, які потрапляють на стаціонарне лікування, є АМК, а саме рясні кровотечі під час менструацій, що в подальшому супроводжуються розвитком анемії різного ступеня тяжкості. Деякі підлітки можуть не усвідомлювати, що їхні маткові кровотечі є аномальними, а МЦ у ПП часто буває нерегулярним.

Патологічні стани, що спричиняються АМК, – анемії різного ступеня тяжкості. Вони можуть мати значні наслідки для здоров'я дівчат-підлітків, погіршувати якість життя та впливати на можливість засвоєння матеріалу в закладах освіти: школі, профільному коледжі або університеті [111].

З даних сучасної наукової літератури відомо, що АМКПП можуть бути важливим симптомом ендокринопатій, зокрема синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), анатомічної патології статевих органів, розвитку злоякісних пухлин або інфекційних процесів [258].

Головною причиною виникнення АМК у дівчат-підлітків є незрілість гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових структур. Майже у 20% пацієнток на тлі цієї незрілості спостерігаються супутні екстрагенітальні патології, які в свою чергу також сприяють виникненню АМК, формуючи порочне коло [101].

Отже, під час внутрішньоклітинного метаболізму як у нормальній клітині, так і в пошкодженій патологічним процесом спостерігається вільнорадикальне окислення (ВРО), що виникає під час функціонування

дихального ланцюга в мітохондріях, фагоцитозу, знешкодження ксенобіотиків у печінці тощо. ВРО супроводжує синтез таких біологічно активних речовин, як катехоламіни (гормони стресу), похідних арахідонової кислоти з гормональною дією (ейкозаноїди), процеси проліферації та диференціації клітин.

Перебіг у клітинах вільно-радикальних процесів (ВРП), у реалізації яких беруть участь вільні радикали, а саме частина молекули або молекула з неспареним електроном, може супроводжуватися утворенням АФК (ROS) та нітрогену (RNS) [147].

Підвищення в клітинах або/та крові рівня активних біомолекул, що мають окислювальні властивості, може сприяти розвитку ОС. Так, АФК включають супероксидні аніони (O_2^-), гідроксильний радикал (HO^\cdot), оксид нітрогену ($-NO$), ліпідні радикали, які мають неспарені електрони та вважаються вільними радикалами. До інших АФК, що мають окислювальні властивості, але не є вільними радикалами, належать перекис водню (H_2O_2), пероксинітрит ($ONOO^-$) і гіпохлорна кислота ($HOCl$) [103, 65].

Отже, АФК – це біологічні продукти клітинного метаболізму, молекули, що мають окислювальні властивості. З одного боку, вони негативно впливають на процеси старіння й розвиток численних патологічних станів і захворювань, з іншого – відіграють ключову роль у клітинній сигналізації. АФК контролюють запальні процеси, проліферацію й апоптоз клітин.

Основними джерелами внутрішньоклітинних АФК є мітохондріальні NADPH-оксидази, іншими – NO-синтаза, цитохром P-450, ксантиоксидаза, пероксидази та циклооксигенази. На сьогодні встановлено наявність взаємодії між визначеними джерелами АФК, що сприяє поступовому прогресуванню ОС в організмі [155]. Здійснення контролю редокс-потенціалу клітин, який включає баланс між джерелами утворення АФК (АФН) та станом антиоксидантної системи, є важливою мішенню для розуміння долі клітин, що виникають з редокс-сигналізації.

У здоровому організмі спостерігається рівновага між показниками оксидантної (рівень генерування АФК-клітинами, вміст продуктів ПОЛ, 8-ізопростану в крові та сечі) і компонентами антиоксидантної систем, що представлено ферментативною та неферментативною ланками.

За наявності дисбалансу між утворенням і знешкодженням АФК розвивається ОС. З даних наукової літератури відомо, що в розвитку низки патологічних станів значну роль відіграє ОС, який виникає за умов збільшеної генерування різними клітинами АФК [52].

Відомо, що розвиток АМКПП залежить від великої кількості факторів, зокрема і стану імунної системи. Оскільки основними клітинами крові, що відповідають за імунний статус організму, є лейкоцити, у нашому дослідженні було необхідно визначити генерування АФК саме цими клітинами периферичної крові. Найбільший відсоток у популяції лейкоцитів припадає на нейтрофіли, що є мікрофагами та здійснюють фагоцитоз патогенних агентів.

Дослідження морфології та біохімії лейкоцитів дає змогу констатувати наявність певних структурно-функціональних особливостей: відсутність рибосом, відсутність синтезу білка, невелику кількість мітохондрій, тобто недостатній синтез макроергічних молекул, зокрема АТФ, виявлення в цитоплазмі різноманітних гранул, що містять такі ферменти, як пероксидаза, гідролаза, лужна фосфатаза, а також білки лактоферин, лізоцим, катіонні білки тощо [158].

Процес фагоцитозу обумовлений здатністю лейкоцитів генерувати значні рівні АФК. Відомо, що завдяки утворенню АФК в нейтрофілах здійснюється їхня регуляція [69].

За умов здійснення процесів фагоцитозу зростає інтенсивність поглинання кисню лейкоцитами з утворенням таких АФК: супероксидного аніону, що продукується за допомогою НАДФН-залежної оксидази; пероксиду водню за умов дії НАДФН-залежної оксидази; гіпохлорної кислоти, яка виникає за дії мієлопероксидази; вільних радикалів $\text{OH}\cdot$, що мають

потужний бактерицидний ефект; гіпогалогенідів, нітритрадикалів (NO), пероксинітритрадикалів (ONOO·). Саме утворення АФК у нейтрофілах індукується НАДФ-оксидазою, при цьому виділяється супероксид поза межами клітини або у фагосому. Надмірне генерування АФК лейкоцитами може призвести до запрограмованої клітинної смерті, а саме апоптозу.

Отже, дуже важливим у нашому дослідженні було визначити генерування АФК лейкоцитами та можливість розвитку ОС, оскільки останній запускає сигнальні шляхи за наявності різних патологічних станів і захворювань.

За допомогою сучасного високотехнологічного методу протокової цитометрії було оцінено рівень генерування АФК лейкоцитами, що в подальшому може допомогти визначити редокс-потенціал досліджуваних клітин та встановити їхню роль у патогенезі АМКПП.

Рівень генерування АФК лейкоцитами може збільшуватися завдяки виникненню дисбалансу між умістом у клітинах прооксидантних молекул та показниками антиоксидантного захисту.

Отже, **метою** підрозділу 3.1 є вивчення генерування АФК лейкоцитами в крові пацієнок ПП з АМК й анемією різного ступеня тяжкості, що дасть змогу визначити роль ОС в патогенезі розвитку цього патологічного стану.

Отримані результати було проаналізовано за допомогою протокової цитометрії, зокрема визначено середню інтенсивність флюоресценції (СІФ) DCF у популяції життєздатних лейкоцитів периферичної крові (рис. 3.1). Цей аналіз продемонстрував підвищення СІФ DCF у життєздатних лейкоцитах крові пацієнок з підгруп С та Т ОГ, що свідчить про збільшене генерування АФК лейкоцитами периферичної крові пацієнок з АМК та з анемією середнього і важкого ступенів порівняно з КГ. Одержані результати наведено в таблиці 3.1.

На рис. 3.1 наведено інтенсивність генерування АФК в лейкоцитах крові пацієнок з АМКПП залежно від ступеня анемії з гемоглобіном від 70 до 100 г/л. Згідно з аналізом отриманих даних, СІФ

DCF у життєздатних лейкоцитах пацієток становила від 126,0 до 8101 у.о. (рис. 3.1).

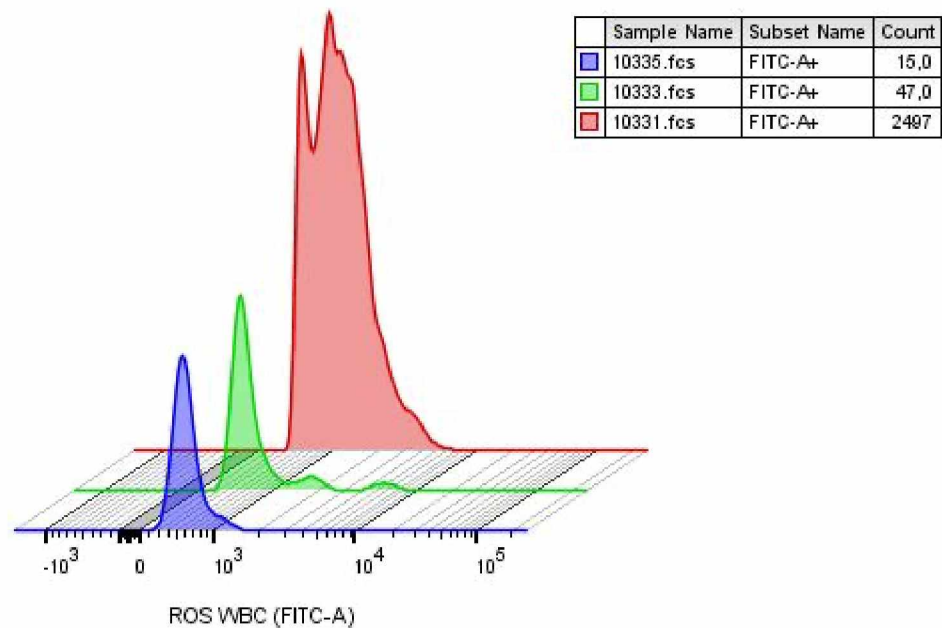


Рис. 3.1 Репрезентативні гістограми визначення інтенсивності генерування активних форм кисню лейкоцитами в пацієток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії (синій колір – показники в підгрупі Л; зелений колір – показники в підгрупі С; червоний – показники в підгрупі Т)

Отже, у пацієток з АМКПП й анемією легкого ступеня генерування АФК в лейкоцитах не відрізнялося від показника СІФ DCF у представниць КГ. Генерування АФК лейкоцитами крові пацієток з АМК та з анемією середнього ступеня значно перевищувало цей показник у КГ та в осіб з анемією легкого ступеня на 232,3% і 254,1% відповідно.

**Середня інтенсивність флюоресценції дихлорфлюоресцеїну
в життєздатних лейкоцитах периферичної крові пацієнток КГ та ОГ**

Клінічні групи	СІФ DCF у CD45 ⁺ ,7-AAD ⁻ -клітин (Median [25% ; 75% percentile])
КГ	170,5 [128,8; 313,0]
Л	160,0 [137,0;512,8]
С	566,5 [364,5;739,0] ^{a, b} , p=0.0011; p ₁ =0,0111;
Т	2305,0 [1154;3231] ^{a,b,c} , p=0,0004; p ₁ =0,0004; p ₂ =0,0057;

Примітки: ^a – значуща ($p < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в дівчат КГ; ^b – значуща ($p_1 < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в пацієнток підгрупи Л; ^c – значуща ($p_2 < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в пацієнток підгрупи С.

Найбільший рівень генерування АФК в лейкоцитах спостерігався в пацієнток з АМКПП і анемією тяжкого ступеня: у 13,5 і 14,4 раза вище, ніж у КГ і осіб підгрупи Л відповідно. Зіставлення з показником СІФ DCF у лейкоцитах пацієнток підгрупи С показало перевищення рівня генерування АФК в 4,1 раза.

Аналіз отриманих даних засвідчує залученість лейкоцитів крові у патологічний процес у пацієнток ПП з АМК і анемією різного ступеня тяжкості. Зокрема, ми виявили інтенсивний рівень генерування АФК лейкоцитами в дівчат-підлітків С і Т підгруп ОГ, що може призводити до розвитку ОС, а за зниження активності системи антиоксидантного захисту – до апоптозу та некрозу лейкоцитів.

ОС розвивається за відсутності балансування надмірного генерування АФК в клітинах і крові шляхом підвищення активності ферментативних та рівня неферментативних компонентів антиоксидантного захисту організму. Відомо, що АФК є цитотоксичними речовинами, що викликають пошкодження внутрішньоклітинних структур. За даними сучасної наукової

літератури, надлишок АФК в лейкоцитах периферичної крові відіграє також роль сигнальної молекули [110].

Установлено, що основним джерелом АФК в лейкоцитах є НАДФН-оксидаза, яка бере участь у функціонуванні дихального ланцюга. Надмірне генерування АФК може пришвидшувати апоптоз через активацію ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1; кіназа 1), що регулює апоптотичний сигнальний / JNK (c-jun-NH₂-kinase; кіназа c-jun-NH₂) шлях [218, 47]. JNK впливає на внутрішній шлях активації апоптозу за допомогою декількох механізмів: по-перше, стимулює експресію специфічних для клітинної загибелі генів шляхом активації специфічних факторів транскрипції (c-Jun, p53 і p73); по-друге, опосередковує інгібування антиапоптотичного білка Bcl-2 та транслокацію проапоптотичного білка Bax. Це обумовлює вивільнення цитохрому c з внутрішньої мембрани мітохондрій, що є класичним тригером розвитку апоптозу за внутрішнім механізмом [134].

Саме АФК у лейкоцитах є одними з головних факторів регулювання імунної відповіді за умов розвитку різних патологічних станів. Важливим аспектом ефективного функціонування організму є загибель клітин. У здоровому організмі існують різні механізми підтримування клітинного гомеостазу, оскільки шляхи виживання і загибелі клітин взаємопов'язані та визначають подальшу долю останніх. Для регулювання гомеостазу існують апоптоз і автофагія – два біохімічно і морфологічно різних процеси [120]. Апоптоз, або запрограмована клітинна смерть – це рішення клітини померти, тоді як автофагія є спробою клітини вижити за різних умов.

Саме автофагія й апоптоз є частинами фізіологічної системи, що відіграють важливу роль у розвитку, набутті імунітету, адаптації та старінні організму. Порушення в механізмах апоптозу й автофагії за підвищеного генерування АФК клітинами можуть призводити до розвитку різних патологічних станів.

Відомо, що вільні радикали беруть участь у регулюванні продукції прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , активуванні

проліферації клітин, вироблення антитіл, запрограмованій загибелі клітин – апоптозі. Саме підвищене генерування АФК в лейкоцитах периферичної крові пацієнток ПП з АМК та анемією різного ступеня може спричиняти загибель клітини, що в подальшому впливає на зниження імунного статусу організму.

3.2. Визначення генерування АФК еритроцитами периферичної крові здорових дівчат та пацієнток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.

За даними сучасної наукової літератури, АМКПП – це кровотечі, що виникають у період статевого дозрівання в дівчат-підлітків, можуть бути зумовлені порушенням відторгнення ендометрія [6]. Етіологія цього патологічного стану пов'язана з віковою нестійкістю регуляторних механізмів функціонування ендокринної системи та її високою чутливістю до впливу несприятливих факторів у період статевого дозрівання. АМКПП супроводжуються рясними кровотечами, що сприяють виникненню анемій різного ступеня тяжкості.

Еритроцити у своєму складі містять значну кількість Hb, що транспортує кисень до тканин і вуглекислий газ до легень. Іон заліза (Fe^{2+}) міститься в гемоглобіні всередині небілкової частини – гему, що зв'язується з киснем. Якщо іон перетворюється на форму Fe^{3+} , то виникає метгемоглобін, не здатний зв'язувати кисень. Тому Hb, що захоплює та транспортує кисень, має підтримувати іон у відновленій формі. Саме кисень, як і інші окислювачі, здатен перетворювати Fe^{2+} на Fe^{3+} , але якщо це відбувається, Hb припиняє виконувати необхідні для життєдіяльності функції.

За даними деяких авторів, еритроцити піддаються впливу різноманітних ендогенних й екзогенних окислювачів, а саме АФК та АФН – молекул з різними фізико-хімічними властивостями, клітинними джерелами й мішенями дії [195].

Одним з основних механізмів утворення ендогенних оксидантів є оксигемоглобін (HbO_2), автоокислення якого відбувається спонтанно з низькою швидкістю, унаслідок чого утворюється супероксид (O^{2-}) і метгемоглобін (Hb-FIII , MetHb) [177]. Супероксид є слабким окислювачем, спонтанно розпадається з утворенням пероксиду водню і кисню, здатний продукувати сильніші окислювачі. Пероксид водню – дуже сильний окислювач, який реагує з тіолами та металевими центрами, з HbO_2 з утворенням ферильного Hb , що може окислювати інші органічні речовини, а саме білки та ліпіди. H_2O_2 також може генерувати гідроксильний радикал ($\text{HO}\cdot$) за наявності одного електронного відновника, такого як Fe(II) .

Еритроцити теж піддаються впливу окислювачів, що утворюються ендотелієм судин і клітинами імунної системи, які генерують оксид нітрогену ($\text{NO}\cdot$), супероксид, пероксинітрид ($\text{ONOO}\cdot$), H_2O_2 та гіпохлорну кислоту (HOCl). Оксид нітрогену продукується як сигнальна молекула для індукування вазодилатації за дії NO -синтази, а також клітинами імунної системи за допомогою iNOS2 , що призводить до утворення більш потужних окислювачів, здатних знешкоджувати патогени [227].

За невеликих розмірів і гідрофобності молекула $\text{NO}\cdot$ може практично безперешкодно дифундувати крізь клітинні мембрани, а в еритроцитах реагувати з HbO_2 з утворенням MetHb і нітрату, а також потужного окислювача $\text{ONOO}\cdot$. Відомо, що супероксид утворюється НАДФН-оксидазами також в ендотелії судин і клітинах імунної системи [227].

Науковці з'ясували, що супероксид транспортується особливим білком бікарбонат/хлоридного обміну еритроцитів, а також може піддаватися протонуванню до гідропероксильного радикала і дифундувати крізь фосфоліпідну фракцію біологічних мембран. Пероксинітрид є потужною окислювальною молекулою, викликає внутрішньоклітинне окислення, швидко реагує з CO_2 у розчині, утворює більш потужні окислювачі – діоксид нітрогену і карбонатний радикал, які можуть пошкоджувати як білки, так і ліпіди в структурі [192].

Кінцевим результатом окислювального пошкодження АФК еритроцитів є гемоліз, утрата цілісності клітинних мембран і вивільнення Нb та інших внутрішньоклітинних білків.

Отже, в еритроцитах периферичної крові, що транспортують кисень і вуглекислий газ через систему кровообігу, найважливішим питанням є підтримання Нb у функціональному стані. У життєздатних еритроцитах відбувається незначне генерування АФК, джерелом якого є процеси окислення Нb в метгемоглобін зі зміною валентності заліза на 3^+ [110]. Перетворення окисленого Fe^{3+} на Fe^{2+} у гемоглобіні потребує функціонування захисного механізму, що включає участь глутатіону, першого ферменту пентозо-фосфатного циклу (ПФЦ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, а також глюкози як основного джерела НАДФН₂ і компонента для здійснення відновлювальних реакцій. Уроджений антиоксидантний механізм в еритроцитах базується на трипептиді – глутатіоні, де сульфгідрильна група може бути у відновленій (SH) або в окисленій дисульфідній (S-S) формі, – та функціонуванні глутатіонової системи: глутатіонредуктази, глутатіонтрансферази і глутатіонпероксидази. Цикли відновлення/окислення глутатіону необхідні для відновлення двовалентного стану заліза в гемоглобіні. Відновлення відновленого глутатіону відбувається під впливом НАДФН [171].

Отже, дослідження стану еритроцитів як оптимальної моделі є парадигмою оптимального дизайну експерименту. Гемопротейн потребує відновленого (двовалентного) заліза для перенесення кисню. Окислювальне середовище сприяє утворенню іонів Fe^{3+} , які швидко відновлюються за допомогою глутатіонового механізму. Цей процес в еритроцитах потребує НАДФН, що утворюється при окисненні глюкози в ПФЦ.

Дисбаланс між підвищеним генеруванням АФК та наявними механізмами антиоксидантного захисту спричиняє виникнення ОС, що відіграє значну роль у патофізіології різних захворювань, які супроводжуються розвитком анемії [195].

Мембрана еритроцитів складається з фосфоліпідів (ФЛ), холестерину, гліколіпідів і білків. Основними компонентами ФЛ є поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), що становлять 18% від загальної кількості жирних кислот в еритроцитах. За розвитку процесів ліпопероксидації першою реакцією є утворення ліпідного радикала, який швидко реагує з O_2 з виникненням ліпідного пероксильного радикала (LOO \cdot). Пероксильний R може вилучати водень з поряд розташованої ПНЖК з подальшим розгортанням ланцюгової реакції. Окислення LOOH приводить до утворення реакційно-здатних альдегідів. Активацію ПОЛ можна зупинити за допомогою жиророзчинних антиоксидантів. Плазмалогени, що становлять 10–15% від мембранних ФЛ, містять вуглеводневу групу вінілового ефіру, тому деякі автори пов'язують ці компоненти мембран з антиоксидантною здатністю *in vitro* [227].

Нормальні життєздатні молоді еритроцити не містять продуктів ПОЛ, але підвищене перекисне окислення мембранних ліпідів спостерігається при багатьох захворюваннях еритроцитів, що супроводжуються підвищеною чутливістю до ПОЛ. Здебільшого при цьому окислення ліпідів пов'язане з окисною модифікацією білка та зшиванням з білками цитоскелету і мембран. Слід зазначити, що перебіг реакцій ПОЛ значно прискорюється HbO_2 і гальмується $MetHb$. Можливе пояснення цього полягає в асоціюванні мономерного або нестабільного Hb з ліпідною мембраною еритроцитів і каталізуванні утворення окислювальних радикалів, таких як $HO\cdot$, що спричиняють окислення ліпідів і зшивання білків.

З огляду на це, еритроцити крові піддаються впливу ендогенних й екзогенних окислювачів, що можуть вступати в реакцію з фосфоліпідними та білковими компонентами мембрани еритроцитів і призводити до молекулярних пошкоджень мембрани й розвитку гемолізу. Для запобігання дії шкідливих факторів в еритроцитах існують ферментні і низькомолекулярні антиоксиданти: пероксидаза ($Prx2$), глутатіонпероксидаза (Gpx) і каталаза. Ці молекули знешкоджують більшість АФК та АФН, що впливають на структурно-функціональні якості

еритроцитів. Низькомолекулярні антиоксиданти (α -токоферол, аскорбінова кислота, глутатіон) як неферментативна ланка антиоксидатного захисту відіграють важливу роль у запобіганні ПОЛ та діють як відновлювальний резерв енергії. Однак обидві ланки антиоксидантної системи залежать від забезпечення НАДФН, що утворюється за рахунок альтернативного окислення глюкози в пентозофосфатному шляху [119]. За наявності дисбалансу показників прооксидантної системи й антиоксидантного захисту виникає ОС, що викликає руйнування різних біоорганічних речовин.

Сказане вище зумовлює мету підрозділу 3.2 – дослідити рівень генерування АФК в еритроцитах периферичної крові здорових дівчат і пацієток з АМКПП й анемією різного ступеня тяжкості, що буде сприяти розробленню нових діагностичних та терапевтичних стратегій, спрямованих на усунення ОС.

СІФ DCF в еритроцитах периферичної крові дівчат КГ та ОГ наведено в табл. 3.2 та на рис. 3.2.

При аналізі отриманих результатів досліджень не виявлено збільшеного генерування АФК еритроцитами в пацієток підгрупи Л ОГ порівняно з відповідними показниками у дівчат КГ.

Таблиця 3.2.

СІФ DCF в еритроцитах периферичної крові дівчат КГ та ОГ

Клінічні групи	СІФ DCF в еритроцитах (Median [25% ; 75% percentile])
КГ	595,5 [409,0; 886,5]
Л	541,5 [434,0;629,0]
С	1545,0 [637,3;3429,0] ^{a, b} , p=0,014; p ₁ =0,0017;
Т	1065,0 [976,0;1234,0] ^{a,b,d} , p=0,006; p ₁ =0,001;

Примітки: ^a – значуща ($p < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в дівчат КГ; ^b – значуща ($p_1 < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в пацієток підгрупи Л; ^c – значуща ($p_2 < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в пацієток підгрупи С; ^d – значуща ($p_2 < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в пацієток підгрупи Т.

У пацієнок підгрупи С спостерігався найбільш значний рівень генерування АФК еритроцитами, що на 159,4% та 185,3% вищий, ніж у дівчат КГ та в пацієнок підгрупи Л відповідно.

У пацієнок підгрупи Т генерування АФК в еритроцитах було підвищеним на 78,8% і 96,6% порівняно зі значеннями, отриманими в КГ і в підгрупі Л відповідно. Водночас зіставлення цього показника з даними підгрупи С демонструє його незначне зниження, а саме на 31,1%.

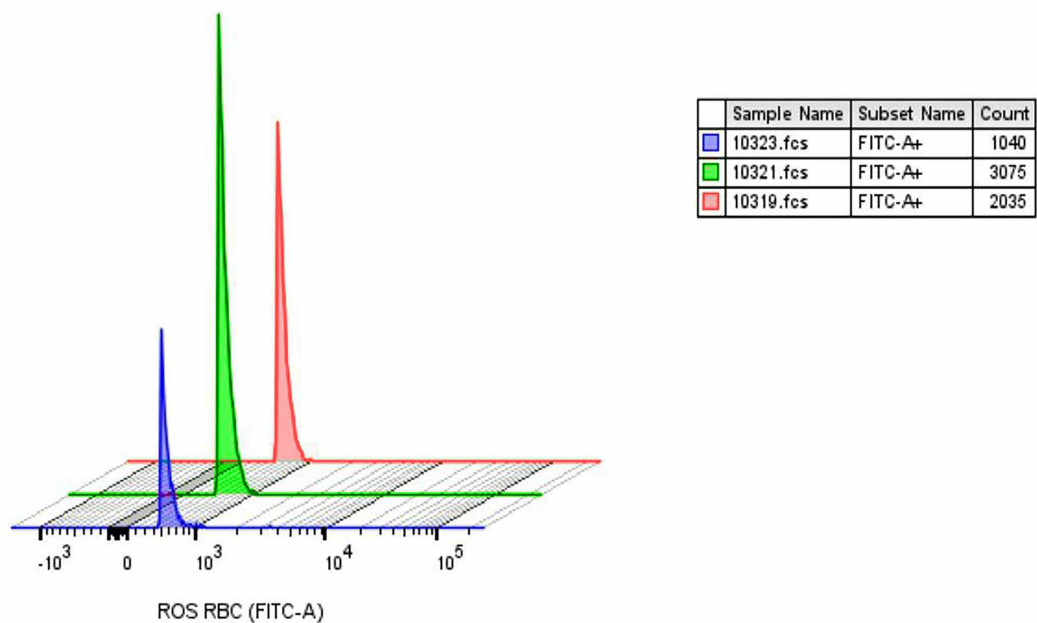


Рис. 3.2 Репрезентативні гістограми визначення інтенсивності генерування активних форм еритроцитами в пацієнок з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії (синій колір – показники в підгрупі Л; зелений колір – показники в підгрупі С; червоний – показники в підгрупі Т)

Підвищене генерування АФК еритроцитами периферичної крові в пацієнок С і Т підгруп також може впливати на процеси еритроптозу, а саме індукувати загибель еритроцитів.

3.3. Визначення інтенсивності процесів ериптозу в здорових дівчат та пацієнток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.

У попередньо проведених дослідженнях ми виявили підвищене генерування АФК в еритроцитах периферичної крові пацієнток з АМКПП й анемією середнього і важкого ступенів. На нашу думку, це може призводити до ериптозу, запрограмованого каспазозалежного шляху загибелі еритроцитів.

Підвищене генерування АФК призводить до активації ПОЛ в клітинних мембранах, посилення гемолізу, що в подальшому викликає DAMPs-опосередковану відповідь [83]. Молекулярні структури, що пов'язані з пошкодженням (DAMP), або аларміни, є ендогенними сигналами небезпеки від пошкоджених клітин, які сприяють деградації позаклітинного матриксу. Ці молекулярні структури спричиняють уроджену імунну відповідь для компенсаторного відновлення пошкоджених тканин. Наприклад, активація апоптозу без індукування ериптозу підкреслює важливість наявних у лейкоцитах сигнальних шляхів і відсутніх або менш важливих TLR4, AKT1 / JNK, TRAIL-шляхів тощо.

Еритроцити за певних умов зазнають своєї клітинної загибелі, що називається ериптозом і може відбуватися ще до досягнення повного терміну їхнього життя (120 діб). Цей вид клітинної загибелі еритроцитів можуть спровокувати різні фактори: ОС, гіперосмолярність, вплив важких металів, енергетичне виснаження, зокрема дефіцит АТФ, дія ксенобіотиків, антибіотиків, отрут тощо.

Ериптоз нагадує апоптоз клітин, що містять у своєму складі ядра. Цей процес включає стискання клітин, асиметрію фосфоліпідів у клітинних мембранах з регуляцією цього процесу фліпазою [56].

Характерними ознаками ериптозу є порушення іонного обміну, скорочення кількості клітин, накопичення керамідів, везикуляція клітинних мембран через підвищення вмісту кальцію в цитозолі клітини та

скремблювання мембранних фосфоліпідів зі зміною асиметрії ФЛ мембрани й експозиції фосфатидилсерину (ФС) на поверхню клітини [55]. Підвищення внутрішньоклітинного Ca^{2+} сприяє відкриттю Ca^{2+} -залежних калієвих каналів, що призводить до подальшої втрати KCl , гіперполяризації цитоплазматичної мембрани, утрати води та зморщення клітин. Асиметрія плазматичної мембрани еритроцитів спричиняє порушення функціонування мембранних білків й у взаємодії з цитоскелетом впливає на механічні властивості клітини, що забезпечують цілісність еритроцитів [192]. Підвищений уміст у периферичній крові еритроцитів зі структурно-функціональними порушеннями мембрани може призвести до виникнення анемії, порушення мікроциркуляції та тромбогенної активації. Екстерналізація ФС в клітинних мембранах еритроцитів під час ериптозу характерна й для апоптозу.

Деякі вчені з'ясували, що ериптоз пригнічується еритропоетином, NO та гормонами стресу [56].

Отже, ериптоз є захисним фізіологічним механізмом для видалення дефектних пошкоджених еритроцитів, що забезпечує іншу форму загибелі еритроцитів, ніж гемоліз, який призводить до розриву мембран з вивільненням вмісту еритроцитів [21]. Саме баланс між ериптотичними й антиериптотичними механізмами є важливим для підтримання нормальної кількості еритроцитів для запобігання порушень, пов'язаних з кров'ю, а саме виникнення анемії різного ступеня тяжкості. Однак надмірний ериптоз без достатнього еритропоезу і збільшення кількості ретикулоцитів ініціює фагоцитоз еритроцитів і порушує мікроциркуляцію через втрату циркулюючих еритроцитів.

Регулювання ериптозу є складним процесом, що включає велику кількість клітинних механізмів, а також різні тригери й інгібітори. Деякі кінази, зокрема й циклін-залежна кіназа 4, мітоген-активована кіназа p38, казеїнова кіназа 1 α (СК1 α), мітоген- і стрес-активована кіназа MSK1/2 та янус-активована кіназа JAK3, беруть участь у стимулюванні або інгібуванні

ериптозу [48]. Багато харчових рослинних речовин і природних сполук, включаючи фенольні сполуки та алкалоїди, що мають антиоксидантні властивості, запобігають загибелі клітин, спричиненій ериптозом, та пов'язаними з ним патологічними станами [204].

Ериптоз перешкоджає вивільненню запальних DAMPs, оскільки цей різновид загибелі клітин супроводжується транслокацією ФС на поверхню еритроцитів, що є сигналом для макрофагів забезпечити елімінацію ериптотичних еритроцитів з кровотоку та попередити порушення цілісності клітинних мембран [248]. З огляду на всі вищезазначені фактори ериптоз може бути чутливим і надійним маркером при оцінюванні розвитку анемії у підлітків з АМК.

Отже, **метою** підрозділу 3.3 є визначення інтенсивності процесів ериптозу в здорових дівчат та пацієток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.

Відомо, що типовою ознакою ериптозу є екстерналізація ФС, оцінювання якої залишається одним із способів визначення інтенсивності ериптотичних процесів.

Для з'ясування механізмів зв'язування анексину V з ФС з метою дослідження інтенсивності процесів ериптозу ми проаналізували відсоток анексин V-позитивних еритроцитів і значення СІФ анексин V -FITC в усіх еритроцитах. Отримані результати наведено в табл. 3.3 та на рис. 3.3.

Таблиця 3.3.

Характеристика інтенсивності процесів ериптозу еритроцитів пацієток КГ та ОГ

Клінічні групи	Анексин V-позитивні еритроцити, %	СІФ анексин V-FITC в еритроцитах, у.о., (Median [25%; 75% percentile])
1	2	3
КГ	1,2 [0,725;1,675]	926 [764;1134]
Л	6,0 [3,7;7,25] ^a , p=0,0002	2241 [2009;2352] ^a , p<0,0001

Продовження таблиці 3.3.

1	2	3
Клінічні групи	Анексин V-позитивні еритроцити, %	СІФ анексин V-FITC в еритроцитах, у.о., (Median [25%; 75% percentile])
С	9,5 [7,55;11,10] ^{a,b} p=0,0001; p ₁ =0,0011	3672 [1985;4809] ^a , p<0,0001;
Т	16,7 [12,75;24,10] ^{a,b,c} p=0,0001; p ₁ =0,0006; p ₂ =0,004;	4450 [3273;5129] ^{a,b} p=0,0001; p ₁ =0,0007;

Примітки: ^a – значуща ($p < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в пацієнток КГ; ^b – значуща ($p_1 < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в пацієнток підгрупи Л; ^c – значуща ($p_2 < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в пацієнток підгрупи С

Спостерігаються статистично значущі зміни у відсотковому вмісті анексин V-позитивних еритроцитів, а саме відсотку мертвих еритроцитів у пацієнток з анемією різного ступеня тяжкості порівняно з КГ (рис. 3.3).

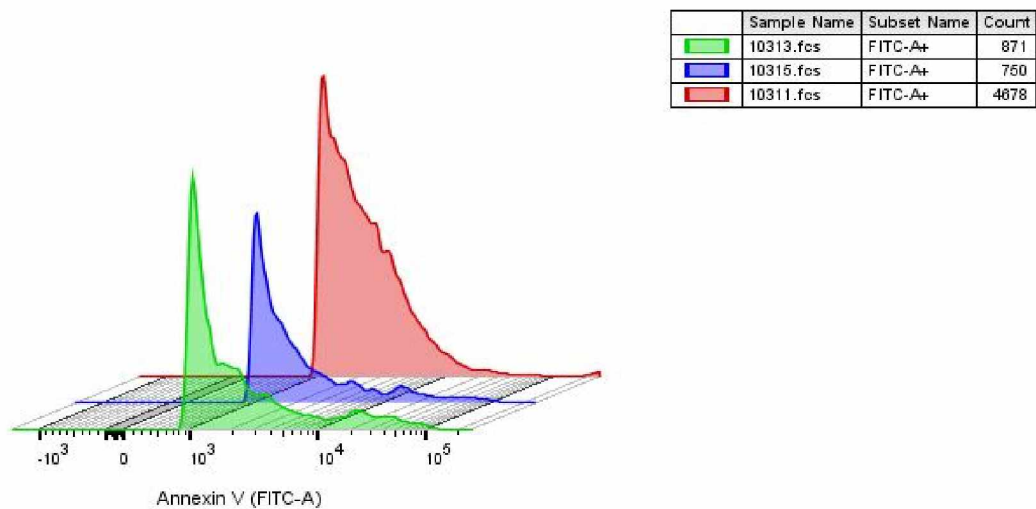


Рис. 3.3 Репрезентативні гістограми визначення анексин V-позитивних еритроцитів (%) у пацієнток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії (синій колір – показники в підгрупі Л; зелений колір – показники в підгрупі С; червоний – показники в підгрупі Т)

Аналіз отриманих результатів (табл. 3.3) демонструє зростання відсотка мертвих еритроцитів у всіх еритроцитах периферичної крові пацієток ОГ. Спостерігається статистично значуща різниця відсотка анексин V-позитивних еритроцитів порівняно з цим показником у КГ. Так, у підгрупі Л цей показник у 5 разів вищий порівняно з КГ, а також у 7,9 рази й у 13,9 рази вищий, ніж у пацієток підгруп С і Т відповідно.

Оцінюючи СІФ анексин V-FITC в еритроцитах, можемо також спостерігати збільшення цього показника в пацієток підгрупи Л на 142%, С і Т підгруп на 296,5% і 380,5% відповідно порівняно з КГ. Найбільш значущі зміни в показниках інтенсивності процесів ериптозу еритроцитів спостерігали в пацієток підгрупи Т.

У підрозділі 3.2 ми визначили статистично значуще підвищення генерування АФК в еритроцитах у пацієток з АМКПП та з анемією середнього і важкого ступенів. Це свідчить про розвиток ОС, що в подальшому індукує ериптоз.

У пацієток підгрупи Л ОГ ми виявили незначний розвиток ериптозу, що, вірогідно, пов'язано з відсутністю збільшення генерування АФК еритроцитами та можливим залученням компенсаторних механізмів, активацією антиоксидантної системи для елімінації АФК.

У пацієток підгруп С і Т спостерігається значне порушення редокс-гомеостазу в циркулюючих еритроцитах, що може призвести до зміни їхньої форми, виникнення деформації, передчасного старіння, порушення транспортної функції, елімінації клітин з кровообігу, створюючи підстави для розвитку анемії та гіпоксичних станів.

3.4. Визначення експресії TLR4-рецепторів на лейкоцитах у здорових дівчат та пацієнток з АМКПІ залежно від ступеня тяжкості анемії.

Згідно з даними сучасної наукової літератури, тол-подібні рецептори (TLR), а саме сигнальні рецептори шаблонного розпізнавання, відіграють важливу роль у запуску вродженої імунної відповіді, функціонуванні адаптивних імунних відповідей [165].

На сьогодні відомо понад 11 різновидів TLR антиген-презентуючих клітин, що здатні розпізнавати шаблонні структури власного організму, їхні компоненти й активувати внутрішньоклітинно запуск молекулярних каскадів, за рахунок чого стимулюється експресія деяких генів імунної відповіді, ініціюється вроджена імунна відповідь [17].

Відомо, що TLR – це перший ідентифікований PRR -рецептор розпізнавання патернів. Ці рецептори експресуються в різних клітинах уродженого імунітету: макрофагах, нейтрофілах, дендритних клітинах, природних кілерів (NK), тучних клітинах, еозинофілах та базофілах, що відіграють важливу роль у формуванні вродженої імунної відповіді за впливу різноманітних чинників [165].

За будовою TLR є трансмембранними білками I типу, що мають: 1) багатий на лейцин позаклітинний домен, відповідальний за зв'язування лігандів; 2) цитозольний домен рецептора Toll-IL-1 (TIR), який індукує внутрішньоклітинну сигналізацію.

Патерн розпізнавального рецептора (PRR), що експресується переважно клітинами вродженого імунітету (дендритними клітинами, макрофагами, моноцитами, нейтрофілами й епітеліальними клітинами) – виконує функцію основних вартових захисних сил організму. Розпізнавальні рецептори активуються за умов виявлення молекулярних патернів, пов'язаних з пошкодженням, що включають різноманітні ендogenous ліганди, зокрема білки теплового шоку, фібриноген, компоненти

плазматичної мембрани, утворені внаслідок пошкодження або загибелі клітини. Kim HJ. et al вважають, що PRR – головний фактор уродженого імунітету, який відіграє роль у запуску адаптивного імунітету через індукцію дозрівання дендритних клітин і вивільнення прозапальних цитокінів [148].

Отже, після активації TLR залучаються білки-адаптери, такі як білок первинної відповіді мієлоїдної диференціації 88 (MyD88), адаптерний білок, що містить домен рецептора Toll/інтерлейкіну-1 (TIRAP), TIRAP-індукуючий IFN- β (TRIF) і TRIF-споріднена адаптерна молекула (TRAM), а також протеїнкінази, зокрема інгібітор кінази NF- κ B (IKK α), рецептор-асоційовані кінази інтерлейкіну-1 (IRAK) 1 і 4, танк-зв'язуюча кіназа (TBK)1, що містяться в цитоплазмі імунних клітин, для поширення ліганд-індукованих каскадів сигнальної трансдукції. Подальша активація білків сприяє продукуванню прозапальних цитокінів, проліферації та виживанню, причому деякі сигнали спричиняють посилення адаптивного імунітету.

Останнім часом тол-подібний рецептор 4 (TLR4) привертає увагу науковців як важливий фактор регуляції станів, пов'язаних з віковими змінами, зокрема старінням. Молекулярними шаблонами для TLR4-рецепторів є ліпополісахариди, fusion-білок, білки теплового шоку, фібронектин, гіалуронова кислота, гепаран сульфат, фібриноген та інші. Активація TLR4 рецепторів на відповідних клітинах викликає запальну реакцію, що сприяє виникненню або загостренню різноманітних патологічних розладів, які супроводжують вікові зміни [148].

Зміни рівня експресії TLR4 на клітинах імунної системи відіграють ключову роль у модифікації проявів вікових захворювань, зокрема в ПП.

У дисертаційній роботі ми прагнемо консолідувати вплив експресії TLR4 на лейкоцитах на асоційовані з ПП патологічні стани, а саме розвиток АМК, визначаючи потенціал TLR4 як нової терапевтичної мішені, що виходить за межі імунних реакцій.

Отже, метою цього підрозділу є визначення експресії TLR4-рецепторів на лейкоцитах у здорових дівчат і пацієток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.

На рівень експресії TLR4 моноцитів і нейтрофілів впливає вміст у крові статевих гормонів стероїдної природи. У науковій літературі описано також розбіжності між різними TLR й опосередкованими відповідями. Наприклад, виявлено інгібуючий вплив тестостерону на експресію TLR4. Результати визначення експресії TLR4 на лейкоцитах крові в дівчат КГ та ОГ наведено в табл. 3.4 та на рис. 3.4.

Таблиця 3.4

Визначення експресії TLR4 на лейкоцитах крові дівчат КГ та ОГ

Клінічні групи	СІФ РЕ-А, у.о., (Median [25%; 75% percentile])
КГ	487,0 [292,3; 805,3]
Л	1014 [719,3; 5827] ^a , p=0,0102
С	3439,0 [2693,0; 4620,0] ^a , p=0,0001;
Т	6214 [1658; 10880] ^a , p=0,0016;

Примітка. ^a – значуща ($p < 0.05$) відмінність порівняно з показниками в дівчат КГ

У дівчат ПП, що входили до всіх досліджуваних груп, спостерігалось підвищення СІФ-фарбника РЕ-А. Так, у пацієток підгрупи Л визначали підвищення СІФ РЕ-А в лейкоцитах на 108,2% порівняно з показником у дівчат КГ. У пацієток С і Т підгруп при зіставленні з КГ експресія TLR4 на лейкоцитах була вищою в 7,06 та 12,76 раза відповідно. Особливо значне підвищення експресії TLR4 в лейкоцитах спостерігалось в пацієток підгрупи Т, що в 6,12 та 1,80 раза перевищувало цей показник у дівчат Л і С підгруп.

Отже, дослідження наявності TLR4 та їхньої участі в сигнальних шляхах, що активуються на лейкоцитах периферичної крові, є важливою медичною проблемою з точки зору розуміння патогенетичних механізмів за

участю тол-рецепторів, а саме виявлення підвищеної експресії TLR4 на лейкоцитах у всіх пацієнток з АМКПП.

Зв'язування цих рецепторів з лігандами, зокрема інфекційними агентами, призводить до активації рецептора, індукування клітинної відповіді та продукування прозапальних цитокінів. У наших дослідженнях з'ясовано, що від рівня експресії TLR4 на лейкоцитах залежить ступінь тяжкості анемії. Проведені дослідження необхідні для створення ефективних патогенетичних терапевтичних підходів для зниження експресії TLR4 в лейкоцитах шляхом застосування відповідних інгібіторів для лікування пацієнток пубертатного віку з аномальними матковими кровотечами.

3.5. Визначення рівня експресії CD14 як компонента рецепторного комплексу CD14/TLR4/MD2 на поверхні моноцитів крові в здорових дівчат та пацієнток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії.

В останніх наукових дослідженнях з'ясовано, що відсоток моноцитів у крові підвищується за різних патологічних станів. Наявні класичні моноцити становлять близько 80% від усіх клітин і характеризуються експресією на поверхні CD14⁺, мають фагоцитарну активність, продукують АФК та про- й протизапальні цитокіни у відповідь на стимуляцію агоністами toll-like рецептора 4. Некласичні моноцити експресують CD16⁺ і продукують прозапальні цитокіни через TLR-8 і TLR-9.

Відомо, що поверхневий антиген CD14 діє як ко-рецептор для TLR4, який бере участь в активації вродженого імунітету, у відповідь на фактори пошкодження тканин. У наукових розвідках знаходимо також інформацію про те, що експресія CD14 може змінюватися й у неімунних клітинах за деяких патологічних станів і захворювань [216].

Саме глікопротеїновий мембранний ко-рецептор CD14 при зв'язуванні з ЛПС або з окисленими ліпідами при інтенсивному ПОЛ активує макрофаги. З'ясовано, що комплекс TLR4/ MD2 відрізняє ЛПС від фосфоліпідів, зокрема

через цей комплекс відбувається передача сигналів та регулюється ФЛ. Тому можна відзначити нову роль CD14 як біологічно активного мономерного білка, зв'язаного з клітинною мембраною моноцитів-макрофагів за допомогою глікозилфосфатидилінозиту, у розвитку різних патологічних станів.

Отже, метою цього підрозділу є визначення рівня експресії CD14 як компонента рецепторного комплексу CD14/TLR4/MD2 на поверхні моноцитів крові в здорових дівчат та пацієнток з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії. Для цього використано протоковий цитофлюорометричний метод. Відомо, що моноцити крові є макрофагами, а експресія CD14 як компонента рецепторного комплексу відбувається на поверхні цитоплазматичної мембрани клітин. Саме рецепторний комплекс, що складається з CD14, TLR4 та MD2, розпізнає ендотоксини, які виникають на тлі пошкодження тканин внаслідок різноманітних патологічних процесів. На деяких гранулоцитах крові спостерігається незначна експресія CD14. Різноманітні ендотоксини, зокрема ліпополісахариди, взаємодіють зі специфічним ліпополісахарид-зв'язуючим білком (ЛЗБ) та розчинною формою CD14. Утворений комплекс зв'язується на поверхні макрофагів, тому клітинна відповідь на ЛПС залежить від трансмембранного TLR, а саме від TLR4, оскільки CD14 діє як ко-рецептор, що безпосередньо зв'язується з TLR та транспортує ЛПС до комплексу TLR4/MD2. Цей складний білок також бере участь у взаємодії з білками-адаптерами для подальшої ініціації внутрішньоклітинної сигналізації.

Після утворення рецепторного комплексу запускається сигнальний каскад, що сприяє активації NO-синтази та синтезу оксиду нітрогену. Надалі відбувається експресія генів цитокінів, що супроводжується підвищенням у крові рівня прозапальних інтерлейкінів – ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-18, фактора некрозу пухлин, активності деяких ферментів, інтерферонів I типу, хемокінів.

Отже, активуються різні клітинні функції, зокрема фагоцитоз і генерування АФК. Одночасно за умов дії цитокінів стимулюється диференціювання Т-лімфоцитів – хелперів I типу – ІЛ-12, ІЛ-23, ІЛ-27. [40].

Динаміка клітинної активації залежить від рівня експресії тол-подібних рецепторів на CD14⁺-клітинах – моноцитах / макрофагах. Відомо, що CD14 відіграє певну роль у регулюванні активності SIRT1 – головного регулятора метаболізму [115].

Отримані результати, а саме визначення рівня експресії тол-подібного рецептора 4 на поверхні CD14⁺-клітин крові в пацієток КГ та ОГ наведено в табл. 3.5 та на рис. 3.4. У всіх пацієток ПП з АМК та анемією різного ступеня визначається підвищена експресія CD14 як компонента рецепторного комплексу, пов'язаного з TLR4 на поверхні моноцитів. Так, у пацієток підгрупи Л спостерігається підвищення експресії CD14⁺ на 66,4% порівняно з показником у КГ. У пацієток підгрупи С при зіставленні з показниками осіб з КГ і підгрупи Л виявлено підвищення рівня експресії цих рецепторів на 133,6% та на 40,3% відповідно.

Таблиця 3.5.

Визначення експресії тол-подібного рецептора 4 на CD14⁺-клітинах крові дівчат КГ та ОГ

Клінічні групи	APC-Cy-7-A ⁺ , PE-A позитивних лейкоцитів, %, (Median [25%; 75% percentile])
КГ	7,3 [5,7;8,9]
Л	12,15 [10,63;13,75] ^a , p=0,0024
С	17,05 [13,70;20,68] ^{a,b} , p=0,0007; p ₁ =0,0321;
Т	26,70[17,30;28,20] ^{a,b} , p=0,0001; p ₁ =0,0044;

Примітки: ^a – значуща (p<0.05) відмінність порівняно з показниками в дівчат КГ; ^b – значуща (p₁<0.05) відмінність порівняно з показниками в пацієток підгрупи Л

Найбільш значущі показники експресії CD14⁺ як компонента рецепторного комплексу разом з тол-подібними рецепторами 4 на моноцитах периферичної крові спостерігаємо в дівчат підгрупи Т. Так, експресія CD14⁺ на моноцитах крові зростала з підвищенням тяжкості анемії: у підгрупі Л (12,15) – у 1,66 раза, у підгрупі С (17,05) – у 2,33 раза відносно КГ (7,3), у підгрупі Т (26,70) – у 3,66 раза (перевищуючи показники підгрупи С в 1,56 раза, Л – у 2,20 раза).

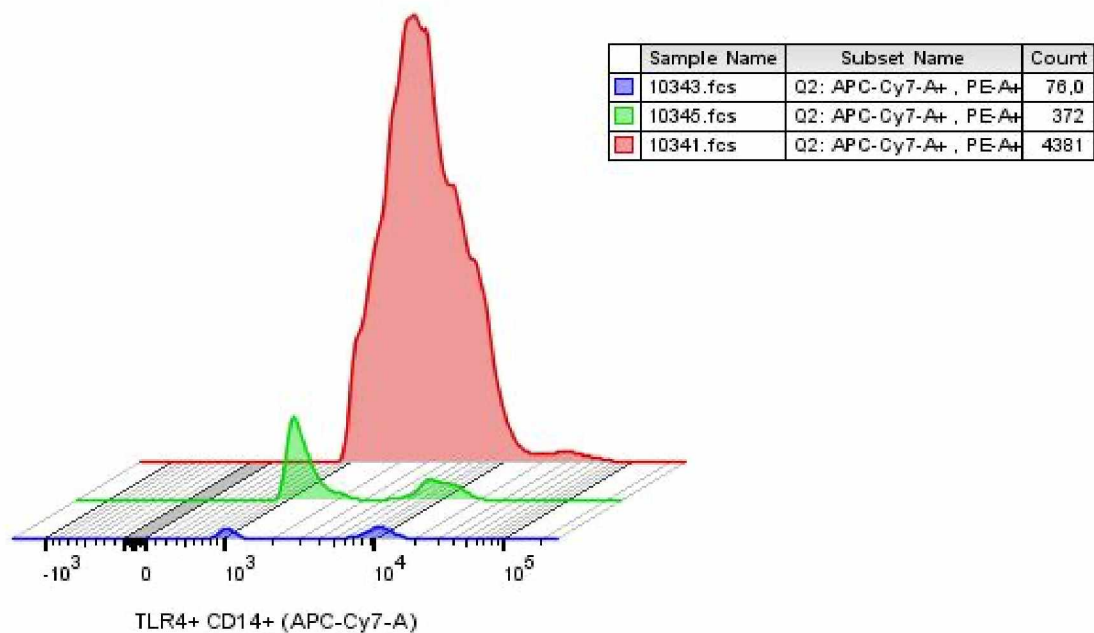


Рис. 3.4 Репрезентативні гістограми визначення APC-Cy-7-A⁺(CD14⁺ monocytes), PE-A (CD-284⁺ TLR4 receptors) позитивних лейкоцитів, % у пацієнок з АМКПП залежно від ступеня тяжкості анемії (синій колір – показники в підгрупі Л; зелений колір – показники в підгрупі С; червоний – показники в підгрупі Т)

Отже, у пацієнок з АМКПП та анемією різного ступеня тяжкості спостерігається експресія тол-подібних рецепторів на поверхні моноцитів. Унаслідок активації рецепторного комплексу відбувається покращення всіх клітинних функцій, що сприяють фагоцитозу, продукуванню АФК та АФН. Відомо, що CD14⁺-компонент рецепторного комплексу на фагоцитах, який бере участь у розпізнаванні апоптотичних клітин, сприяє фагоцитозу без

активації. Саме фосфатидилсерин, фосфоліпід на клітинній мембрані, є лігандом в апоптотичних клітинах для CD14⁺. Тому в цьому разі експресія CD14⁺ на моноцитах крові пацієток ОГ може відбуватися завдяки підвищенню процесу апоптозу клітин. Крім того, ми встановили залежність між тяжкістю анемії в пацієток з АМКПП та рівнем експресії CD14⁺-рецепторів на моноцитах периферичної крові.

Резюме

Під час проведеного дослідження було виявлено збільшене генерування АФК в лейкоцитах пацієток з АМКПП й анемією різного ступеня тяжкості. Найбільший рівень генерування АФК в лейкоцитах спостерігався в пацієток з АМКПП й анемією тяжкого ступеня. Так, цей показник у підгрупі Т (2305,0) перевищував значення КГ (170,5), підгруп Л (160,0) та С (566,5) підгруп у 13,5, 14,4 і 4,1 раза відповідно. Встановлений інтенсивний рівень генерування АФК лейкоцитами в дівчат ОГ свідчить про розвиток ОС та зниження активності системи антиоксидантного захисту.

У пацієток підгруп С (1545,0) і Т(1065,0) підгруп ОГ фіксуємо збільшене генерування АФК еритроцитами, що впливає на процеси еритроптозу, а саме на індукування загибелі еритроцитів. У пацієток підгрупи С (1545,0) спостерігався найбільш значний рівень генерування АФК еритроцитами порівняно з показниками в КГ (595,5) та підгрупи Л (541,5) ОГ – у 2,6 раза і 2,8 раза відповідно. В осіб з підгрупи Т (1065,0) генерування АФК в еритроцитах було в 1,8 раза вищим, ніж у дівчат КГ. Відсоток мертвих еритроцитів зростав до 6,0% від усіх еритроцитів периферичної крові в пацієток підгрупи Л(6,0), що в 5 разів перевищувало цей показник у дівчат КГ(1,2). Тенденцію до збільшення спостерігали і щодо відсотка анексин V-позитивних еритроцитів: цей показник порівняно з КГ(1,2) був вищим у 7,9 раза в пацієток підгрупи С(9,5) й у 13,9 раза в осіб підгрупи Т(16,7).

Під час оцінювання СІФ-анексин V-FITC в еритроцитах виявлено збільшення цього показника в пацієток підгрупи С (3672) і Т (4450) підгруп порівняно з даними КГ(926) у 3,96 раза й у 4,8 раза відповідно. У пацієток підгрупи Л (2241) також мало місце зростання СІФ-анексин V-FITC в еритроцитах у 2,4 раза. Найбільш значущі зміни в показниках інтенсивності процесів еритроцитозу еритроцитів спостерігали в пацієток підгрупи Т.

У дівчат ОГ спостерігалось підвищення СІФ-фарбника PE-A. У пацієток підгрупи Л (1014) СІФ PE-A в лейкоцитах було збільшено у 2,1 раза порівняно з показниками у пацієток КГ (487,0). У пацієток підгрупи С (3439,0) і Т (6214) підгруп експресія TLR4 на лейкоцитах була вищою за показники КГ в 7,06 та 12,76 раза відповідно. Особливо суттєвим було підвищення експресії TLR4 в лейкоцитах пацієток підгрупи Т – у 6,12 та 1,80 раза більше, ніж у дівчат підгруп Л і С. Отже, у пацієток ОГ виявлено підвищення експресії TLR4 на лейкоцитах.

Експресія CD14+ на моноцитах крові зростала з підвищенням тяжкості анемії: у підгрупі Л (12,15) – у 1,66 раза, у підгрупі С (17,05) – у 2,33 раза відносно КГ (7,3), у підгрупі Т (26,70) – у 3,66 раза (перевищуючи показники підгрупи С в 1,56 раза, Л – у 2,20 раза).

Отже, у пацієток з АМКПП й анемією різного ступеня тяжкості відзначається підвищення експресія тол-подібних рецепторів на поверхні моноцитів.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1. Наконечна ОА, Вигівська ЛА, Плехова ОО. Генерація активних форм кисню в лейкоцитах при аномальних маткових кровотечах пубертатного періоду. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2024;2(54):41-46.

2. Vygivska LA, Nakonechna OA, Pliekhova OO. Generation of reactive oxygen species in erythrocytes and eryptose processes in adolescents with abnormal uterine bleeding. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2024;4(175):275-283. doi: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-275-282

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ В ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ АНЕМІЇ

Відомо, що АМК виникають у 3–20% жінок репродуктивного віку, однак у підлітковому віці ця патологія є більш поширеною [182]. На АМК припадає половина гінекологічних проблем серед підлітків [111].

Правильне та вчасне становлення МФ – одна з передумов функціональної зрілості організму дівчат пубертатного віку. Настанню менархе передують ціла низка певних факторів, зокрема мобілізація нейроендокринних зв'язків у системі гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній і наднирниковій системі. Становлення МФ є віддзеркаленням не лише стану репродуктивної системи, а й соматичного здоров'я в цілому [12]. Більшість дослідників пов'язує розвиток АМК з повільним дозріванням гіпоталамо-гіпофізарної системи, яка відіграє роль медіатора в становленні МЦ [63].

Диннік В.О. та співавт. припускає, що в дівчат пубертатного віку з АМК та супутньою екстрагенітальною патологією має місце функціональна незрілість центральних механізмів регуляції та рецепторного апарату органів-мішеней [8].

Виникнення менструальних овуляторних циклів вимагає чіткої регулярної взаємодії в системах «гіпоталамус-гіпофіз-яєчник» та «ендометрій». При ановуляторних циклах простежується тривалий вплив естрогенів на органи-мішені, зокрема ендометрій, унаслідок чого розвивається надмірна проліферація, виникають трофічні порушення, локальне відторгнення, що і призводить до кровотеч [80]. Водночас при порушеннях гормональної функції яєчників може розвиватися гіперестрогенія, яка пов'язана з недостатністю ПРГ. За таких станів рівень ФСГ може бути нормальним або підвищеним, а рівень ЛГ у свою чергу

також може коливатися. У дівчат ПП гонадотропна функція сформована не до кінця. Усе це порушує процес фолікулогенезу в яєчниках, отже можуть виникати АМК [168].

Більшість авторів підкреслює важливість визначення рівня андрогенів в оцінюванні гіперандрогенізму в підлітковому віці [233].

Наразі широко визнано, що ПРЛ відіграє важливу роль у регуляції жіночої репродуктивної системи на всіх стадіях індивідуального розвитку. Головним механізмом дії ПРЛ на органи репродуктивної системи вважають його вплив на стероїдогенез і рівень Т, що є достатньо важливим в утворенні взаємозв'язків між центральними та периферичними ланцюгами регуляції МЦ. Диннік В.О. та співавт., вважають, що в розвитку АМКПП важливу роль відіграють не лише зміни рівня ПРЛ, але й його взаємодія з тропними й стероїдними гормонами. Автори встановили тісний зв'язок між концентрацією ПРЛ і вмістом Т. Це ще раз підтверджує, що підвищенне вироблення ПРЛ стимулює синтез андрогенів. Водночас з'ясовано, що ПРЛ регулює співвідношення естрогенних гормонів [10].

На думку Татарчук Т. Ф. та співавт., причинами АМК можуть бути хвороби печінки, нирок, уроджена патологія кори наднирників. Якщо ановуляторні кровотечі виникають через порушення циклічного функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, то овуляторні пов'язані з поліетіологічною патологією [34].

Отже, порушення МЦ – це багатогранний процес, який відображає виникнення патологічних змін в організмі в цілому. Несвоєчасне виявлення цих порушень та призначення некоректних терапевтичних заходів – це серйозна загроза неправильного становлення репродуктивної системи дівчинки в майбутньому [98]. Проблема АМК має суттєве соціальне значення, оскільки збереження репродуктивного потенціалу дівчат пубертатного віку та відтворення здорового потомства в майбутньому – це питання загальнодержавного рівня.

Визначення діагностичних критеріїв АМК у дівчат пубертатного віку і дотепер залишається дискусійними. Не встановлено чітких меж для ідентифікації гіперандрогенного стану в підлітків, а доступні в літературі відомості про нормальні коливання статевих гормонів у підлітковому віці обмежені. Крім того, рекомендації Європейського товариства ендокринологів 2014 року розроблено в основному для лікування дорослих пацієнок. Загальновизнано, що рекомендації вимагають перегляду для осіб підліткового віку.

З огляду на вищевикладене **метою** цього підрозділу дисертаційної роботи було визначення особливостей гормонального статусу дівчат ПП з АМК залежно від ступеня тяжкості анемії.

Для досягнення поставленої мети в СК пацієнок ОГ та КГ визначали рівень таких гормонів: ЛГ, ФСГ, Е2, ПРГ, ПРЛ, Т, ГЗСГ, К, ТТГ, Т3, Т4, Л.

Усі ці показники на статистично значущому рівні залежали від групи (ККУ, $p < 0,05$), що свідчило про їх потенційну інформативність.

Дані про рівень ЛГ у СК дівчат ПП в ОГ та КГ наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Рівень ЛГ у дівчат ПП в клінічних групах, (МО/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	4,99	4,80	3,90	6,49	4,15	5,84	1,12
С	7,38	5,25	2,50	14,40	2,50	14,40	6,23
Т	9,39	6,80	0,80	15,80	3,10	10,60	3,45
КГ	3,84	4,14	1,55	5,36	3,17	4,83	1,14

Характерною особливістю пацієнок ОГ був підвищений рівень ЛГ порівняно з КГ, де медіанне значення становило 4,14. Найбільш виражене

відхилення спостерігалось в підгрупі Т, де рівень ЛГ в 1,64 раза перевищував контрольні значення (6,80), а в підгрупі С цей показник був в 1,26 раза вищим (5,25).

У підгрупі Л рівень ЛГ (4,80) також перевищував значення КГ, хоч менш виражено. Виявлені статистично значущі відмінності (ККУ, КМУ, $p < 0,05$) свідчать про дисфункцію гіпофізарно-яєчникової системи, що може мати важливе клінічне значення для діагностики та лікування АМКПП.

У наступній таблиці наведено результати дослідження ФСГ у СК пацієток ОГ та КГ (табл. 4.2.).

Таблиця 4.2

Рівень ФСГ у дівчат ПП в клінічних групах, (МО/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	5,89	6,10	4,30	7,09	5,10	6,69	1,17
С	7,29	6,40	6,35	9,14	6,35	9,14	1,59
Т	6,93	6,04	1,30	17,50	5,30	7,22	3,45
КГ	4,97	5,03	2,17	6,02	4,63	5,68	0,93

У пацієток ОГ рівень ФСГ був вищим порівняно з КГ, де медіанне значення становило 5,03. Найвищий рівень спостерігався в підгрупі С (6,40), що на 20% перевищує контроль. У підгрупі Т рівень ФСГ також був вищим за контрольний (6,04), але з більшою варіабельністю. У підгрупі Л рівень ФСГ був помірно підвищений порівняно з КГ (6,10). Різниця між клінічними групами та КГ є статистично значущою (ККУ, КМУ, $p < 0,05$), що може вказувати на порушення функції гіпофіза у пацієток ОГ.

Дані про рівень E2 у СК дівчат ПП в ОГ та КГ наведено в табл. 4.3.

Рівень естрадіолу в дівчат ПП в клінічних групах, (пг/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	51,17	44,55	14,90	100,70	27,25	75,10	36,08
С	137,76	125,10	54,20	234,00	54,20	234,00	90,56
Т	95,86	74,75	31,80	264,70	60,28	123,90	61,26
КГ	23,91	25,15	17,56	27,80	21,18	26,37	3,07

Рівень E2 у пацієток ОГ був суттєво вищим порівняно з КГ (25,15). Найбільше відхилення від контролю спостерігалось в підгрупі С, де медіанний рівень E2 перевищував контрольні показники в 4,97 раза (125,10). У підгрупі Т рівень E2 був у 2,97 раза вищим (74,75) за контроль, а в підгрупі Л – в 1,77 раза (44,55). Отримані дані свідчать про значущі гормональні зміни в основних клінічних групах порівняно з контролем (ККУ, КМУ, $p < 0,05$).

У ході дослідження виявлено статистично значущі відмінності рівня ПРГ між клінічними групами та КГ (ККУ, КМУ, $p < 0,05$) (табл.4.4). У пацієток ОГ рівень ПРГ був значно нижчим порівняно з КГ, де медіанне значення становило 8,31. У клінічних групах рівень ПРГ варіював: найвищі показники спостерігалися в підгрупах С (3,30) і Т (3,18), що у 2,5 раза та 2,6 раза нижче за контроль. У підгрупі Л рівень ПРГ був найнижчим серед клінічних груп (1,98), нижчий за контрольні показники в 4,19 раза.

Виявлено статистично значущу кореляційну залежність між рівнем E2 та ПРГ в дівчат КГ ($R=0,44$, $p < 0,05$).

У 50 (76,9%) дівчат ОГ відзначено знижений рівень ПРГ, тоді як у 15 (23,1%) цей показник був у межах вікової норми.

Таблиця 4.4

Рівень прогестерону в дівчат ПП в клінічних групах, (нмоль/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	2,65	1,98	0,93	5,70	1,04	4,25	2,20
С	3,59	3,30	1,07	6,40	1,07	6,40	2,68
Т	3,59	3,18	0,30	8,70	0,91	6,32	2,90
КГ	8,33	8,31	4,57	11,34	7,06	10,01	1,88

Дані про рівень ПРЛ у СК дівчат ПП в ОГ та КГ наведено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Рівень пролактину в дівчат ПП в клінічних групах, (мМО/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	186,07	219,50	107,70	231,00	107,70	231,00	68,11
С	315,47	336,10	241,60	368,70	241,60	368,70	66,01
Т	368,40	276,00	177,00	851,00	232,00	467,00	200,68
КГ	200,45	207,17	120,78	240,01	182,69	226,56	33,92

У пацієток ОГ рівень ПРЛ у СК був значно вищим порівняно з КГ, де медіанне значення становило 207,17. В ОГ рівень ПРЛ був значно підвищеним, зокрема найвищим у підгрупі С (336,10) – в 1,62 раза порівняно з контролем. У підгрупі Т рівень ПРЛ також був високим (276,00), перевищуючи контроль в 1,33 раза. У підгрупі Л рівень ПРЛ був найнижчим серед клінічних груп, але все одно значно вищим за контроль (219,50).

Різниця між ОГ та КГ є статистично значущою (ККУ, КМУ, $p < 0,05$), що свідчить про порушення регуляції рівня ПРЛ у дівчат ПП.

У табл. 4.6. наведено дані щодо рівня тестостерону в СК дівчат ПП в ОГ та КГ.

Таблиця 4.6

**Рівень тестостерону загального в дівчат ПП
в клінічних групах, (нмоль/л)**

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	1,82	1,82	1,67	1,98	1,67	1,98	0,22
С	3,39	3,39	2,93	3,86	2,93	3,86	0,6
Т	1,09	1,90	0,61	2,78	0,86	2,78	28,64
КГ	1,05	1,07	0,40	1,68	0,77	1,32	0,38

Рівень тестостерону загального у пацієток ОГ був вищим порівняно з КГ, де медіанне значення становило 1,07. Найвищі рівні цього гормону виявлені в підгрупі С (3,39), де показники були вищими за контрольні в 3,16 рази. У підгрупі Т рівень тестостерону загального був порівняно низьким, але все одно вищим за контроль (1,90), з великою варіабельністю в результатах. У підгрупі Л рівень тестостерону загального (1,82) був також вищий за показники КГ. Отримані дані свідчать про статистично значущі відмінності між клінічними групами та КГ (ККУ, КМУ, $p < 0,05$), що вказує на гормональні порушення у пацієток ОГ.

Відомості про рівень ГЗСГ у СК дівчат ПП в ОГ та КГ наведено в табл. 4.7. Достовірно підвищеним щодо контролю був рівень цього показника в ОГ, (ККУ, КМУ, $p < 0,05$).

Таблиця 4.7

Рівень глобуліну, зв'язуючого статеві гормони, у дівчат ПП в клінічних групах, (нмоль/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	53,32	52,60	42,10	66,00	43,05	63,60	12,05
С	56,66	56,10	49,70	64,20	49,70	64,20	7,26
Т	58,07	55,35	42,80	83,40	47,40	66,60	12,28
КГ	74,34	73,20	56,70	88,30	66,80	82,60	10,15

Рівень ГЗСГ, у пацієток ОГ був нижчим порівняно з КГ, медіанне значення якої становило 73,20. Найнижчі показники спостерігалися в підгрупі Л (52,60); тоді як у підгрупах С (56,10) і Т (55,35) рівень ГЗСГ також залишався зниженим, хоч і менш виражено.

Рівень К у СК дівчат ПП ОГ статистично відрізнявся від рівня цього показника в КГ та між собою в підгрупах ОГ (табл. 4.8.), (КМУ, ККУ, $p < 0,05$).

Таблиця 4.8

Рівень кортизолу в дівчат ПП в клінічних групах, (нмоль/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	231,50	193,50	136,00	403,00	147,00	316,00	121,02
С	395,00	423,00	252,00	510,00	252,00	510,00	131,26
Т	336,00	257,00	153,00	737,40	212,00	448,00	12,28
КГ	324,89	323,75	167,10	532,80	215,70	410,11	115,92

Рівень К в підгрупах пацієток ОГ демонстрував варіабельність порівняно з КГ, де медіанне значення якої становило 323,75. Найвищі

показники спостерігалися в підгрупі С (423,00), тоді як у підгрупі Т рівень К також перевищував контрольні значення, але з більшою варіабельністю (257,00). У підгрупі Л середній рівень К був найнижчим (193,50), що могло вказувати на особливості адаптаційних механізмів у цих пацієнток.

Рівень ТТГ у пацієнток ОГ варіював залежно від підгрупи та демонстрував відмінності від КГ, де медіанне значення якої становило 1,92 (табл.4.10.). Найвищі показники були зафіксовано в підгрупі Л (3,56), що в 1,85 раза перевищувало контрольне значення. У підгрупі Т рівень ТТГ також був підвищеним (3,18), хоч і дещо нижчим, ніж у підгрупі Л. Натомість у підгрупі С рівень ТТГ (2,33) був лише незначною мірою вищим за контроль.

Виявлені відмінності між підгрупами ОГ та КГ (ККУ, КМУ, $p < 0,05$) можуть свідчити про особливості функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібної системи в пацієнток з АМКПП.

Таблиця 4.10

Рівень тиреотропного гормону в дівчат ПП в клінічних групах, (мМО/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	3,55	3,56	2,80	4,67	3,07	4,01	0,59
С	2,26	2,33	1,67	2,78	1,67	2,78	0,56
Т	3,32	3,18	2,01	4,30	2,72	4,00	0,70
КГ	1,92	1,92	0,99	2,79	1,28	2,51	0,61

Дані про рівень Т3 у СК дівчат ПП в ОГ та КГ наведено в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Рівень трийодтироніну в дівчат ПП в клінічних групах, (нмоль/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	1,64	1,63	1,58	1,80	1,60	1,65	0,06
С	1,84	1,84	1,67	2,02	1,67	2,02	0,25
Т	1,68	1,60	1,40	2,40	1,57	1,66	0,23
КГ	1,84	1,82	1,64	2,05	1,79	1,93	0,11

Рівень Т3 у пацієток ОГ мав різні значення залежно від клінічної підгрупи. У КГ медіанний рівень Т3 становив 1,82. Аналогічне значення зафіксовано в підгрупі С (1,84), що свідчить про відсутність значних відхилень від норми. У підгрупі Л рівень Т3 був дещо нижчим (1,63), а в підгрупі Т – найнижчим (1,60).

Отримані дані вказують на можливі зміни у функціонуванні щитоподібної залози в пацієток ОГ, насамперед в підгрупах Л і Т, де рівень Т3 був знижений порівняно з КГ.

У табл. 4.12. наведено дані про рівень Т4 у СК пацієток ОГ та КГ.

Таблиця 4.12

Рівень тироксину в дівчат ПП в клінічних групах, (нмоль/л)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	116,09	118,60	94,40	123,60	112,30	120,70	7,78
С	104,46	116,70	79,29	117,40	79,29	117,40	21,80
Т	111,51	110,65	102,30	118,40	109,15	115,55	12,28
КГ	128,40	126,30	117,70	170,30	121,70	130,30	11,28

Рівень Т4 у пацієток ОГ варіював залежно від клінічної підгрупи. У КГ медіанний показник Т4 становив 126,30, що є найвищим серед усіх груп. У підгрупі Л рівень Т4 також був відносно високим (118,60), проте не досягав значень КГ. Натомість у підгрупі С цей показник був 116,70, а найнижчі медіанні значення спостерігалися в підгрупі Т – 110,65. Це може свідчити про зниження тиреоїдної активності в окремих клінічних підгрупах пацієток ОГ порівняно з КГ.

Отже, гіпофункцію щитоподібної залози було виявлено в 46 (70,7%) дівчат ПП ОГ.

З метою оцінювання впливу лептину на продукування гонадотропінів і пролактину, його ролі в регуляції репродуктивної системи та визначення патогенетичних механізмів АМКПП було проведено дослідження рівня лептину в СК пацієток ОГ. Результати наведено в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Рівень лептину в дівчат ПП в клінічних групах, (нг/мл)

Клінічні групи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
Л	7,30	6,11	3,12	11,23	5,67	9,87	2,75
С	5,55	4,10	3,44	9,11	3,44	9,11	3,09
Т	8,05	7,13	3,45	16,10	5,78	8,97	3,48
КГ	4,72	4,67	3,18	6,27	3,91	5,45	0,92

Рівень лептину в пацієток різних клінічних підгруп демонструє значну варіабельність порівняно з КГ, медіанне значення якого становить 4,67. Найвищий медіанний рівень лептину спостерігався в підгрупі Т (7,13), де також відзначено найбільшу варіативність (мінімум 3,45 нг/мл, максимум 16,10 нг/мл). Підгрупа Л демонструвала середній рівень лептину 6,11,

з меншою варіабельністю порівняно з підгрупою Т. Підгрупа С мала медіанне значення 4,10, що було дещо нижчим за показники КГ.

Отже, зміни рівня лептину в дівчат з ПП можуть бути пов'язані з коливаннями рівня статевих гормонів та гормонів щитоподібної залози, оскільки лептин є важливим метаболічним та нейроендокринним регулятором, який взаємодіє з репродуктивною системою. Відомо, що лептин може впливати на синтез і секрецію статевих гормонів (Е2 та ПРГ), а також регулювати функцію щитоподібної залози через нейроендокринні механізми. Підвищення рівня лептину може відображати зміни у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібної системи або порушення гормонального балансу, що характерно для дівчат з ПП, де зміни в рівнях статевих гормонів і гормонів щитоподібної залози можуть бути взаємопов'язані.

Резюме

Під час проведеного дослідження в пацієток спостерігаються зміни з боку гормонального фону, які перебігали на тлі гіпофункції щитоподібної залози (46 дівчат (70,7%) ОГ). У пацієток ОГ відзначали підвищення рівня ТТГ. Так, у підгрупі Л рівень ТТГ (3,56 мМО/л) було збільшено в 1,85 раза, у підгрупі С (2,33 мМО/л) – в 1,21 раза, у підгрупі Т (3,18 мМО/л) – в 1,67 раза. Водночас рівень Т3 та Т4 знижено, зокрема Т3 у підгрупі Л (1,63 нмоль/л) – в 1,11 раза, у підгрупі Т (1,60 нмоль/л) – в 1,13 раза; Т4 в підгрупі Т (110,65 нмоль/л) – в 1,14 раза. Зниження ПРГ та ГЗСГ спостерігалось за підвищеного рівня ЛГ, ФСГ, гіперестрогенемії, гіперпролактинемії, гіперандрогенемії та гіперлептинемії в 53 пацієток (81,5%) ОГ. В ОГ нормальний рівень Е2 був у 21 (32,3%) пацієток, підвищений рівень Е2 – у 17 (26,2%) осіб, знижений рівень Е2 – у 27 (41,5%) дівчат. Найнижчі рівні ПРГ та ГЗСГ зареєстровано в пацієток підгрупи Л: рівень ПРГ знижено в 4,19 раза, ГЗСГ – в 1,39 раза. У 76,9% дівчат ОГ виявлено знижений рівень ПРГ, тоді як у 23,1% ПРГ був у межах вікової норми. Найвищі рівні ЛГ зафіксовано в підгрупі Т (6,80 МО/мл) – в 1,6 раза,

ФСГ – у підгрупі С (6,40 МО/мл) у 2 рази, Е2 – у підгрупі С (125,10 пг/мл) у 4,97 рази, ПРЛ – у групі С (336,10 мМО/л) в 1,6 рази, тестостерон загальний – у підгрупі С (3,39 нмоль/л) у 3,16 рази. Рівень К коливався залежно від підгрупи: у підгрупах Л (193,50 нмоль/л) і Т (257,00 нмоль/л) К був зниженим в 1,67 та 1,26 рази відповідно, у підгрупі С (423,00 нмоль/л) – підвищеним в 1,3 рази. Найвищий рівень лептину мав місце в підгрупах Л (6,11 нг/мл) і Т (7,13 нг/мл), де перевищував нормативні показники в 1,3 та 1,5 рази відповідно. Загалом, підвищений рівень лептину виявлено в 47,7% пацієнток з ОГ.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1. Вигівська ЛА, Плехова ОО, Благовещенський РС. Особливості функції щитоподібної залози в дівчат пубертатного періоду з аномальними маковими кровотечами. У: Світ наукових досліджень. Вип. 35: Матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції; 2024 Листоп. 20-21; Тернопіль. Тернопіль: ФОП Шпак В. Б.; 2024. С. 227-230.

2. Pliekhova OO. Hormonal background characteristics in pubertal girls with abnormal uterine bleeding depending on anemia severity. Охорона здоров'я дітей та підлітків. 2024;1-2:270.

РОЗДІЛ 5

ЕХОГРАФІЧНІ ТА ДОПЛЕРОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА В ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ АНЕМІЇ

Ехографічне оцінювання органів малого таза – один з найпоширеніших методів обстеження в гінекології, який набуває великого значення в дитячій та підлітковій практиці. Оцінювання анамнестичних, клінічних даних, результатів об'єктивного обстеження, доповнене даними УЗД, сприяє визначенню тактики ведення конкретної пацієнтки.

Проведення ехографії органів малого таза дає змогу визначити розміри матки, стан ендометрія для виключення вагітності в сексуально активних підлітків, наявність аномалій розвитку матки (дво- та однорога, сідлоподібна, подвоєна, з перетинкою), патології тіла матки та ендометрія (аденоміозу, міоми матки, гіперпластичні процеси ендометрія), схарактеризувати розміри, структуру та об'єм яєчників, виключити функціональні, доброякісні та злоякісні утворення в додатках матки [86, 166, 114].

Низка авторів вказує на ефективність УЗ-досліджень як візуалізуючої методики, що дає змогу оцінити органи малого таза, недоступні для прямого огляду [199, 166]. Використання різних комбінацій ехографії – абдомінальної, трансвагінальної і трансректальної – забезпечує високу чутливість методу, що уможливорює його застосування дівчатам різного віку [219]. Трансабдомінальна УЗД є методом вибору для обстеження внутрішніх статевих органів підлітків перед першим статевим актом [199].

Інший сучасний, неінвазивний та високоінформативний метод у медичній і, зокрема, гінекологічній практиці – доплерометричне обстеження. Доплерометрія – це один з методів дослідження ультразвуком, який дає змогу оцінити стан кровоносних судин. За допомогою ефекту

Доплера визначається швидкість і напрямок кровотоку в досліджуваних судинах.

На сьогодні **доплерометричне** дослідження матки та ендометрія є важливою діагностичною методикою оцінювання стану внутрішніх органів жінок з АМК. Це чутлива, специфічна, неінвазивна, недорога процедура, яка легко переноситься пацієнткою і не потребує додаткової підготовки, крім тієї, що проводиться перед УЗД [96]. За даними Bhattacharjee S. et al., кольорове доплерографічне УЗД, особливо в поєднанні з трансвагінальним, уможливило зниження кількості оперативних утручань, таких як біопсія або кюретаж ендометрія [79]. Кольорове доплерографічне УЗД допомагає доповнити діагноз після проведеного трансвагінального або трансабдомінального УЗД і чітко оцінити стан ендометрія.

Метою цього розділу є встановлення ехографічних і доплерометричних особливостей органів малого таза пацієнток АМКПП в залежності від ступеня тяжкості анемії.

Ехографічне оцінювання стану органів малого таза дівчат ПП, що брали участь у дослідженні, проводили в I (5–7-й день менструального циклу) та II фазу менструального циклу (19–21-й день менструального циклу) або в момент кровотечі. Результати ехографії демонструють, що в дівчат КГ розміри матки відповідали фізіологічним нормам (рис. 5.1, 5.2, 5.3). Так, медіанне значення ДМ в КГ дорівнювало 45,20, а верхній і нижній квартилі були в межах 40,65 мм і 49,70 мм відповідно. Розмах варіації ШМ становив 32,35÷39,70 мм, а значення медіани – 34,65. Оцінювання ТМ показало, що розмах варіації був на рівні 29,05÷32,10 мм, а значення медіани становило 30,77. Порожнина матки в цієї групи обстежених була без додаткових включень. Середнє М-ехо оцінювалося в першу фазу менструального циклу. Виявлено, що медіанне значення товщини ендометрія було 6,15, розмах варіації – 5,70÷6,40 мм (рис. 5.4); ендометрій характеризувався рівними чіткими контурами, підвищеною ехощільністю.

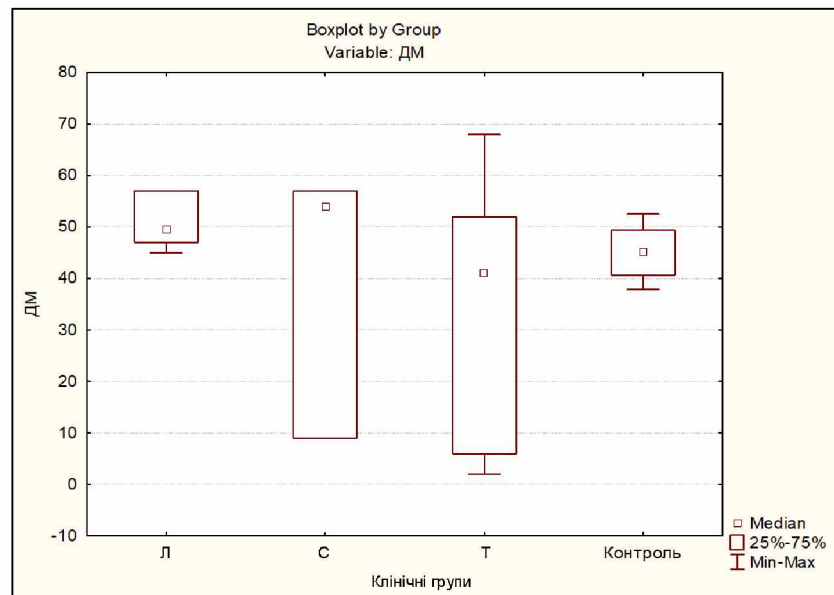


Рис. 5.1 Розміри довжини матки в пацієток основної та контрольної груп, (мм)

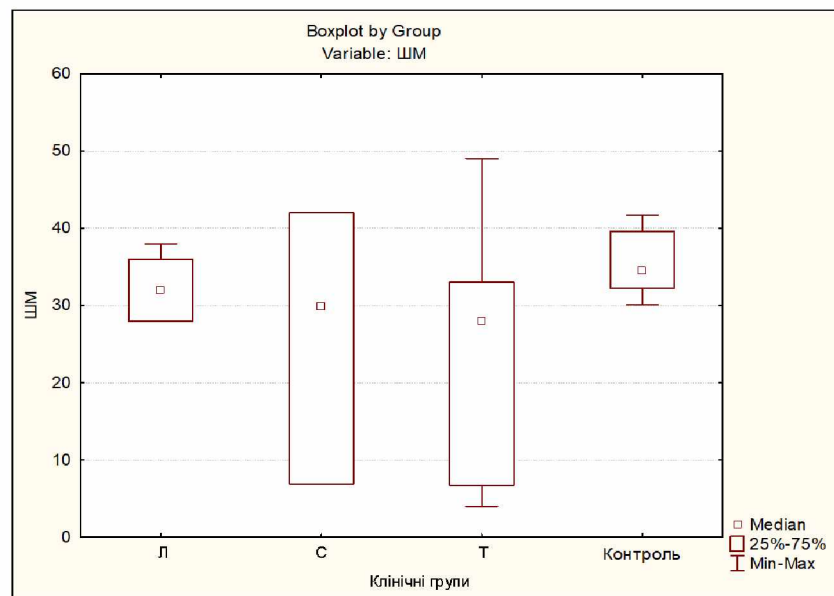


Рис. 5.2 Розміри ширини матки в пацієток основної та контрольної груп, (мм)

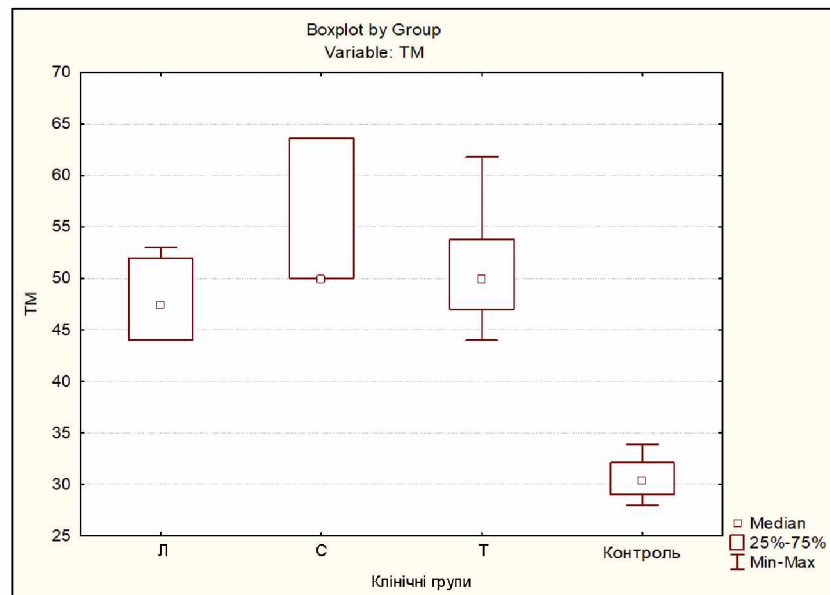


Рис. 5.3 Розміри товщини матки в пацієток основної та контрольної груп, (мм)

Розміри матки в дівчат ОГ наведено на рис. 5.1.-5.3. У дівчат підгрупи Л медіанне значення ДМ становило 49,50, а верхній та нижній кuartилі були в межах 47,00 і 57,00 мм відповідно. У підгрупі С розмах варіації ДМ становив 29,00÷57,00, а значення медіани – 55,00. У підгрупі Т розмах варіації ДМ був 26,00÷52,00 мм, а значення медіани – 41,00. Найбільшу ДМ виявлено в дівчат ПП з АМК в підгрупі С. Так, медіанне значення цього показника перевищувало КГ в 1,2 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

Оцінювання ШМ дало змогу встановити таке медіанне значення в підгрупах: підгрупа Л – 32,00, підгрупа С – 30,00, підгрупа Т – 28,00. Розмах варіацій у підгрупах становив: Л – 28,00÷36,00 мм, С – 16,90÷42,00 мм, Т – 16,70÷33,00 мм. Статистично значущої відмінності між підгрупами не виявлено.

Медіанне значення ТМ в підгрупі Л було 47,5, а розмах варіації становив 44,00÷52,00 мм. У підгрупі С медіана ТМ була 50,00, розмах варіації – 50,00÷63,60 мм. У підгрупі Т медіана ТМ дорівнювала 50,00, а розмах варіації – 47,00÷53,80 мм. В ОГ товщина матки була більшою за показник КГ. Найбільші розміри ТМ, виявлені в С і Т підгрупах,

перевищували медіанне значення КГ в 1,6 раза, а в підгрупі Л – в 1,5 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

У 57 (87,7%) дівчат ОГ було виявлено ехографічні зміни структури ендометрія. УЗД показало, що у 8 (12,3%) дівчат ОГ ендометрій не мав патологічних змін у своїй структурі, а його товщина була в межах норми, відповідно до фази менструального циклу.

ТЕ пацієток ОГ наведено на рис. 5.4. У підгрупі Л медіанне значення ТЕ становило 10,70, а розмах варіації – 10,00÷11,00 мм. У підгрупі С медіанне значення ТЕ було 11,30, розмах варіації – 11,30÷12,00 мм. У підгрупі Т медіанне значення ТЕ дорівнювало 15,00, розмах варіації – 14,00÷15,30 мм. В ОГ виявлено значне збільшення ТЕ. Так, у підгрупі Л ТЕ перевищувала медіанне значення КГ в 1,7 раза, у підгрупі С – в 1,8 раза, у підгрупі Т – у 2,4 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

Отже, у дівчат ОГ мало місце аномальне потовщення ендометрія, структура якого була неоднорідною, з ділянками зниженої та підвищеної ехощільності.

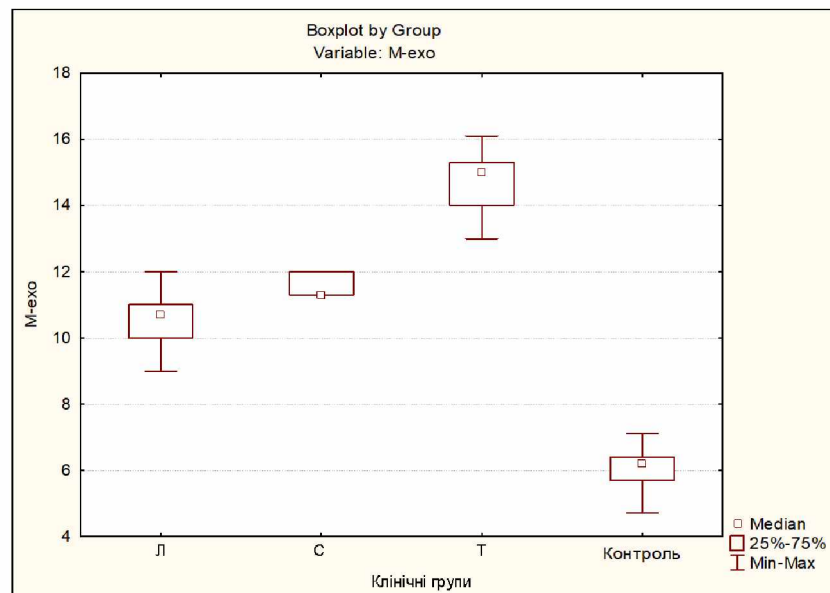


Рис. 5.4 Товщина ендометрія в пацієток основної та контрольної груп, (мм)

На рис.5.5 наведено сканограму пацієнтки К. з потовщеним ендометрієм, який характеризується неоднорідністю, ділянками різнорідної ехоструктури.

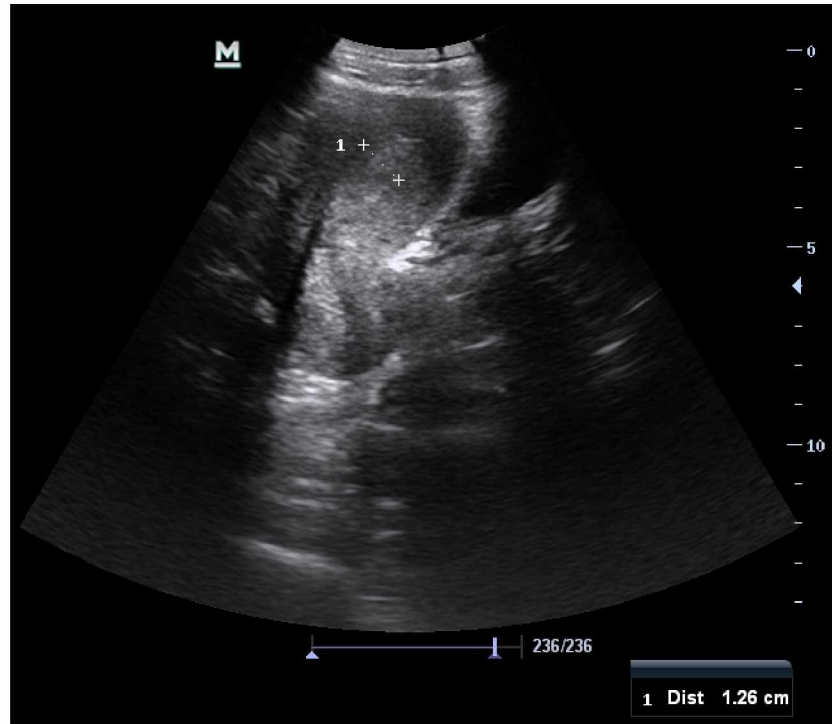


Рис.5.5 Сканограма пацієнтки К., 12 р. Потовщений ендометрій.

ОМ у дівчат ОГ та КГ наведено на рис. 5.6. Привертає увагу збільшення ОМ у пацієток С і Т підгруп. Можна припустити, що це пов'язано із збільшенням ТЕ.

Медіанне значення ОМ у дівчат підгрупи Л становило 52,00, з розмахом варіації 50,50÷59,70 мм³. У підгрупі С медіанне значення ОМ було 68,30, розмах варіації – 52,10÷73,30 мм³. У підгрупі Т медіанне значення ОМ дорівнювало 72,10, розмах варіації – 66,20÷80,10 мм³. Медіанне значення в підгрупі С перевищувало цей показник КГ в 1,1 раза, а в підгрупі Т – в 1,2 раза. Водночас верхній кuartиль перевищував значення КГ в підгрупі С в 1,2 раза, а в підгрупі Т – в 1,3 раза, (ККУ, КМУ, p<0,01).

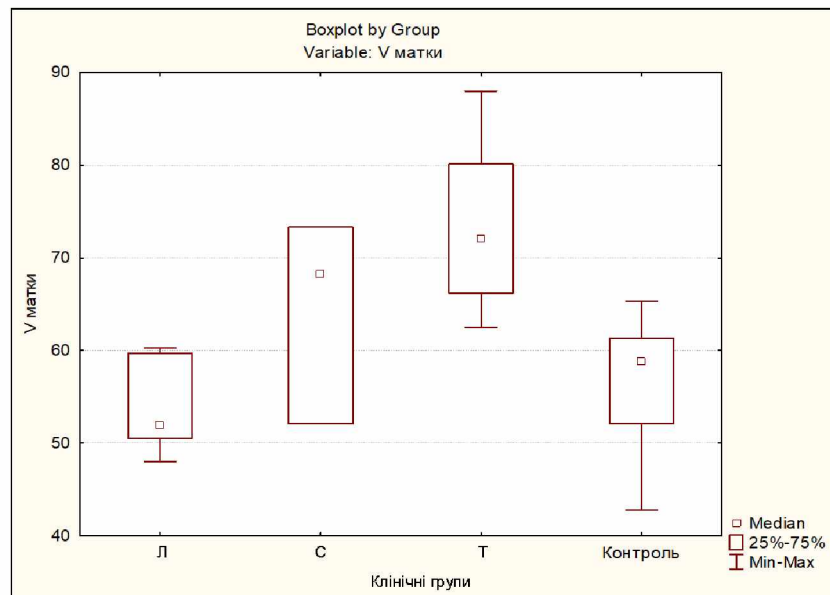


Рис. 5.6 Об'єм матки пацієток основної та контрольної груп, (мм³)

Доплерометричне обстеження виявило особливості маткового кровотоку в дівчат ПП з АМК, який характеризувався достовірним зниженням РІ в досліджуваних судинах (ККУ, КМУ, $p < 0,01$), що свідчило про зменшення їхнього тону (рис. 5.7).

При дослідженні кровотоку в МА дівчат КГ медіанне значення РІ становило 2,02, а розмах варіації – $1,90 \div 2,11$.

У дівчат підгрупи Л ОГ медіанне значення РІ в МА було 1,43, а верхній і нижній квантилі – у межах 1,40 і 1,49 відповідно. У підгрупі С медіана РІ в МА сягала 1,28, розмах варіації – $1,20 \div 1,35$, тоді як у підгрупі Т ці показники дорівнювали 1,17 і $1,15 \div 1,22$ відповідно. Отже, найнижчий РІ зареєстровано в підгрупі Т – в 1,7 раза нижче за показники КГ. У підгрупах Л та С РІ був нижчим за контроль в 1,4 й 1,6 раза відповідно, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

Виявлено статистично значущу кореляційну залежність між рівнем кортизолу та РІ в МА ($R = 0,47$, $p < 0,05$).

Оцінювання кровообігу в БА дівчат КГ дало змогу встановити значення медіани РІ (0,69) і розмаху варіації ($0,66 \div 0,76$). В ОГ отримано такі значення: медіана РІ в підгрупі Л – 0,61, у підгрупі С – 0,56, у підгрупі Т –

0,54; розмах варіацій у підгрупі Л – $0,59 \div 0,62$, у підгрупі С – $0,52 \div 0,58$, у підгрупі Т – $0,52 \div 0,55$. Відзначено статистично значуще зниження рівня РІ в БА (найнижче в підгрупі Т) порівняно з показниками КГ: у підгрупі Л – в 1,1 раза, у підгрупі С – в 1,2 раза, у підгрупі Т – в 1,3 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$), (рис.5.8.).

У дівчат КГ РІ в СА характеризувався розмахом варіації $0,77 \div 0,85$, а його медіана становила 0,82. У дівчат підгрупи Л медіана РІ була 0,85, розмах варіації – $0,80 \div 0,86$. У підгрупі С медіана РІ дорівнювала 0,75, а розмах варіації – $0,73 \div 0,77$. У підгрупі Т медіана РІ була 0,71, а розмах варіації – $0,69 \div 0,73$. Характеризуючи кровообіг у СА, можемо також відзначити зниження периферичного опору судин у С і Т підгрупах за рахунок зниження РІ порівняно з КГ. У підгрупі С РІ був знижений в 1,09 раза, у підгрупі Т – в 1,15 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$), (рис.5.9.).

Виявлено статистично значущу кореляційну залежність між рівнем лептину та РІ в СА ($R=0,49$, $p < 0,05$).

Найістотніші зміни щодо зниження РІ в судинах матки мали місце в підгрупі Т в МА та БА.

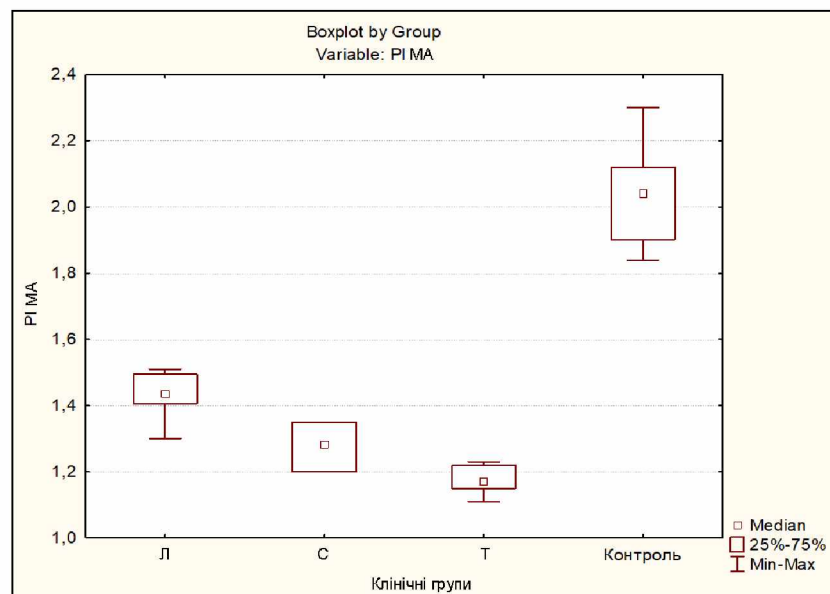


Рис. 5.7 Показники рівня пульсаційного індекса в маткових артеріях пацієнток основної та контрольної груп

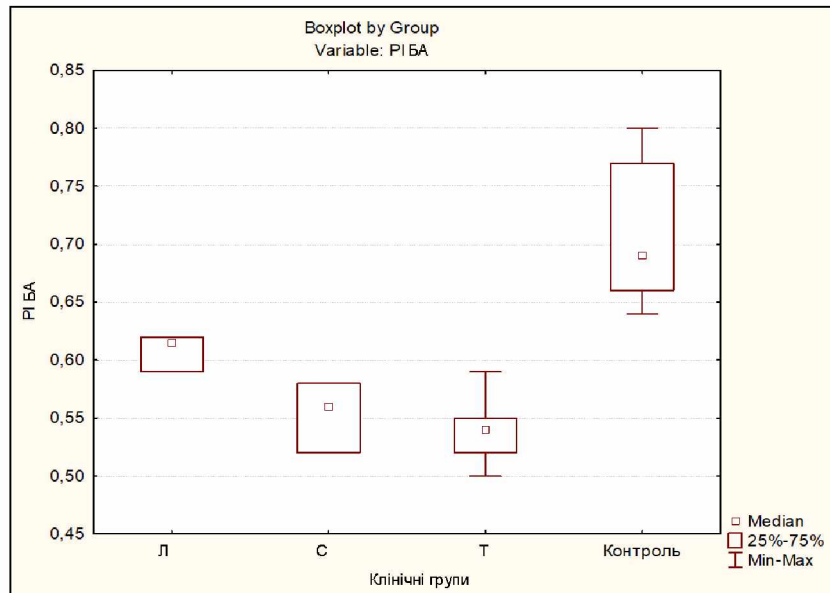


Рис. 5.8 Показники рівня пульсаційного індекса в базальних артеріях пацієнток основної та контрольної груп

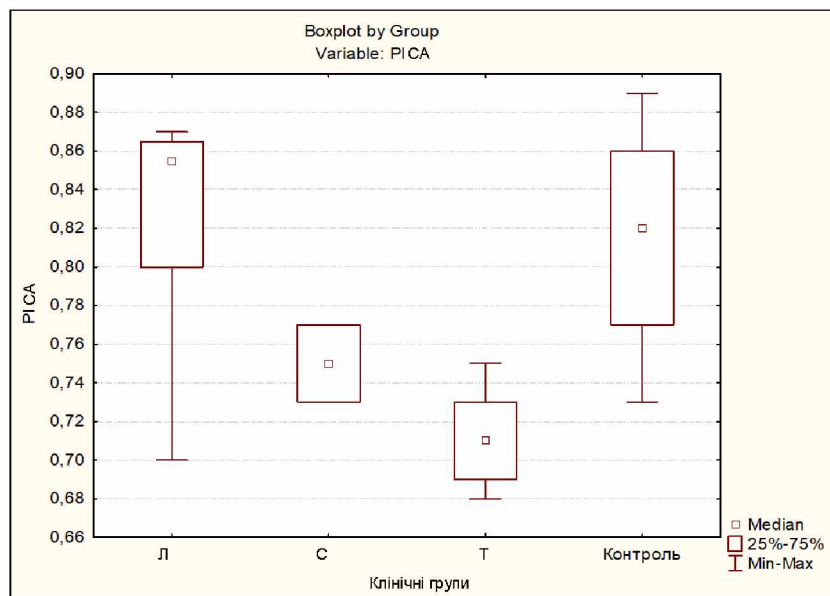


Рис. 5.9 Показники рівня пульсаційного індекса в спіральних артеріях пацієнток основної та контрольної груп

На рис. 5.10 – 5.12 наведено кровообіг у МА, БА та СА у пацієнток ОГ.

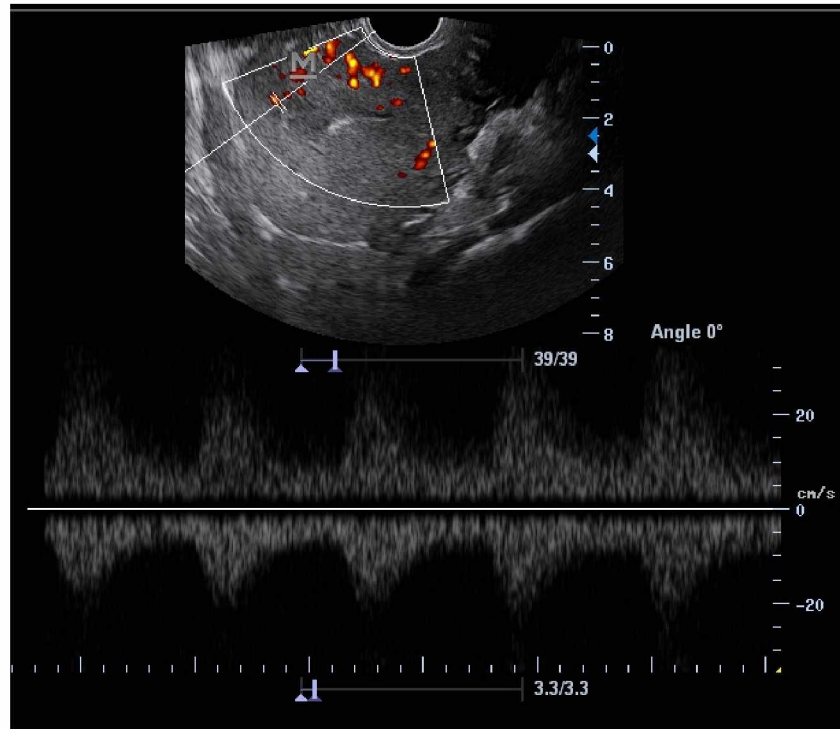


Рис. 5.10 Сканограма пацієнтки Л., 16 р. Кровообіг у базальних артеріях.

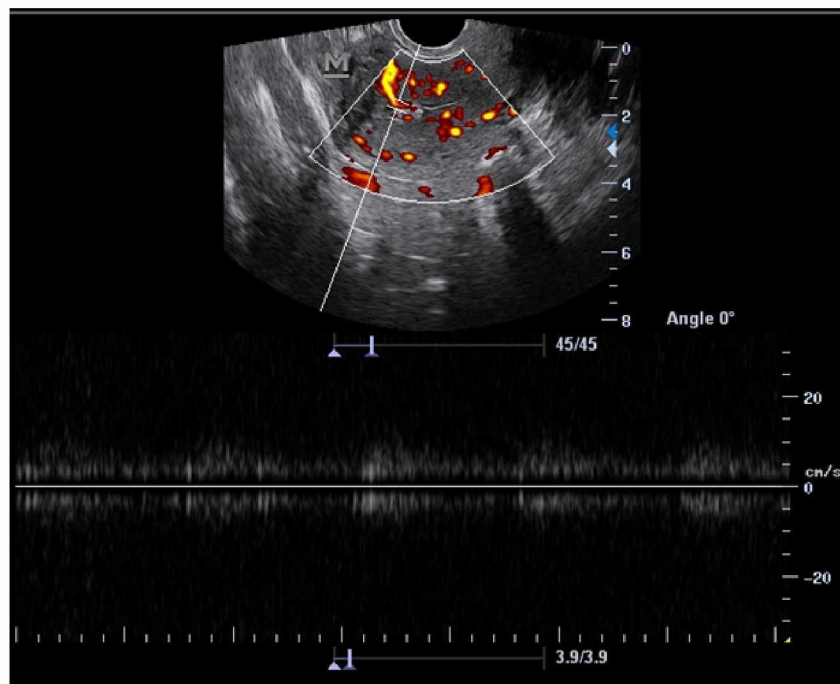


Рис. 5.11 Сканограма пацієнтки В., 17 р. Кровообіг у спіральних артеріях.

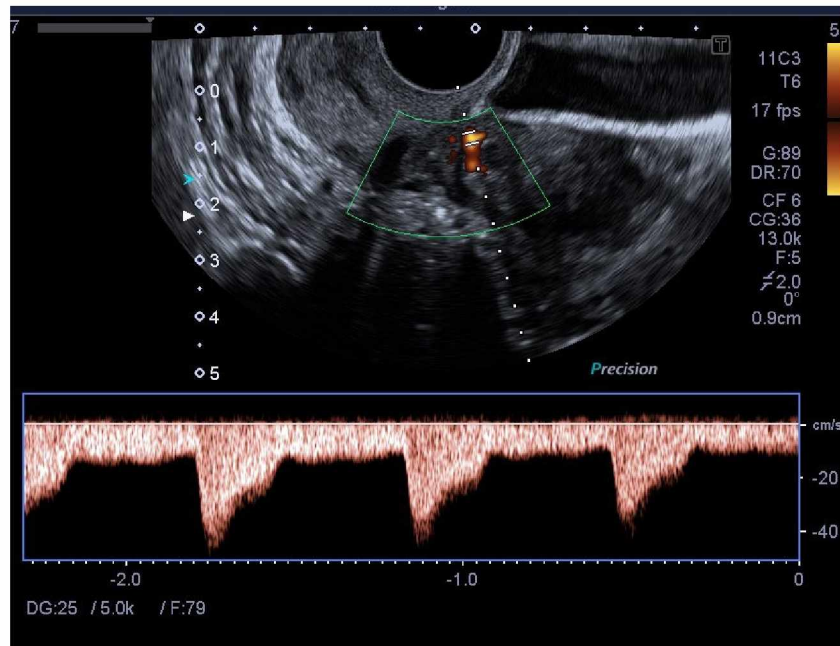


Рис. 5.12 Сканограма пацієнтки В., 15 р. Кровообіг у маткових артеріях.

При проведенні ехографічного оцінювання структури яєчників звертали увагу на наявність додаткових включень.

У дівчат КГ яєчники мали мигдалеподібну форму з гладенькою та однорідною поверхнею, розмірами $4,0 \pm 1,5$ см, у яких візуалізувалося від 5 до 7 антральних фолікулів. Домінантний фолікул правого яєчника наведено на сканограмі (рис. 5.13). Після овуляції в яєчнику в нормі утворюється жовте тіло (рис. 5.14). Під час проведення УЗД жовте тіло становить анехогенну або злегка гіпоехогенну структуру з чіткими нерівними контурами, розташовану в товщі яєчника. У дівчат КГ розміри жовтого тіла становили $22,5 \pm 2,5$ мм у діаметрі.

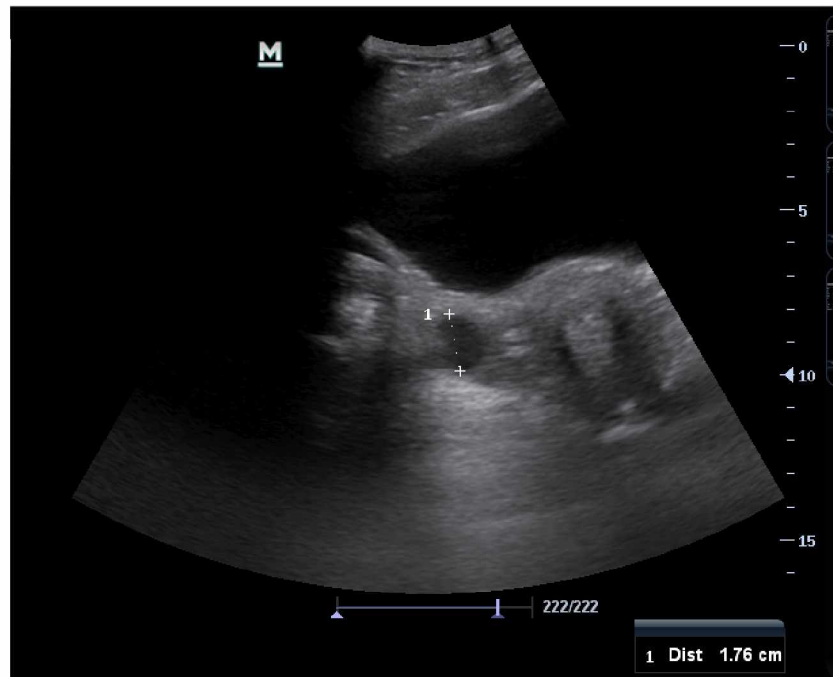


Рис. 5.13 Сканограма пацієнтки С., 14 р. Домінантний фолікул у правому яєчнику.

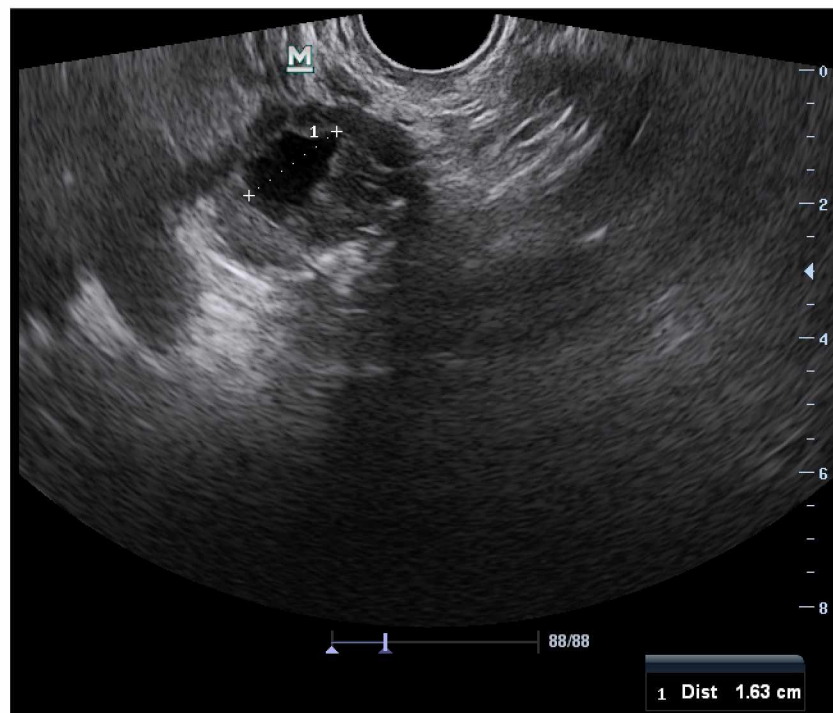


Рис. 5.14 Сканограма пацієнтки А., 16 р. Жовте тіло у правому яєчнику.

У дівчат ОГ було виявлено такі ехографічні зміни яєчників: у 50 (38,5%) пацієток – фолікулярна кіста, у 42 (32,3%) – полікістоз яєчників, у 22 (16,9%) – кіста жовтого тіла. У 16 (12,3%) дівчат при проведенні УЗД змін з боку яєчників виявлено не було .

Виявлені під час УЗ-дослідження фолікулярні кісти характеризувалися наявністю анехогенного утворення розмірами $4,5 \pm 1,5$ см, з тонкою гладенькою стінкою, товщиною 2 ± 1 мм. Порожнина кісти не містила додаткових включень. Її форма була круглястою або овальною, по периферії візуалізувалася тканина яєчника. Правобічні кісти траплялися дещо частіше, ніж лівобічні: 34 (68%) проти 16 (32%) випадків відповідно. На рис. 5.15 наведено сканограму пацієтки В., 15 років, з правобічною фолікулярною кістою.

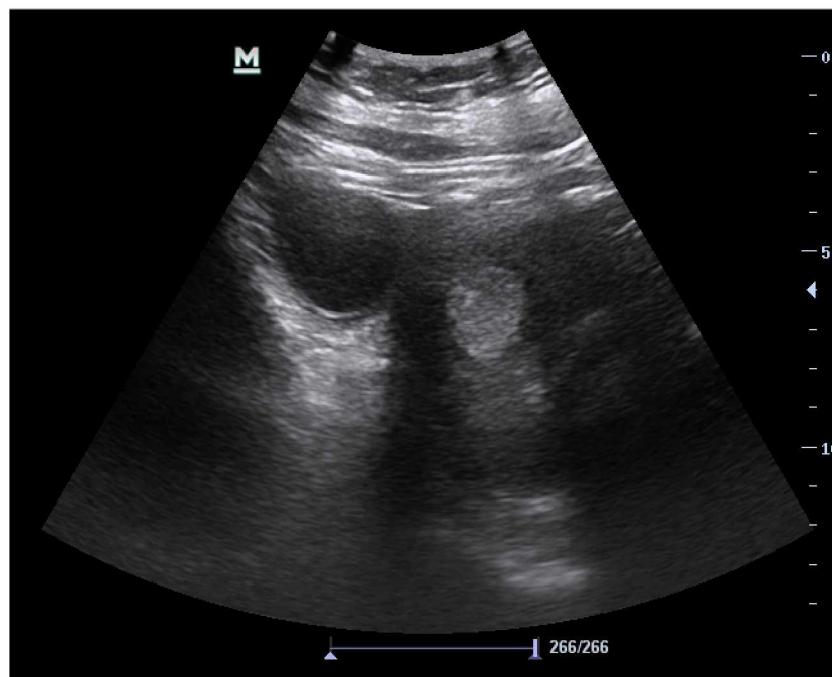


Рис. 5.15 Сканограма пацієтки В., 15 р. Правобічна фолікулярна кіста яєчника. Потовщений ендометрій

Кіста жовтого тіла становила анехогенне утворення з лінійними гіпоехогенними включеннями (рис. 5.16) або геморогічним вмістом у вигляді гіпо- та гіперехогенної заважки (рис. 5.17). Розміри кісти були $4,1 \pm 1,9$ см.

Одночасно було виявлено як правобічні, так і лівобічні кісти жовтого тіла, зокрема, справа – у 12 (54,5%) пацієток, зліва – у 10 (45,5%) осіб.

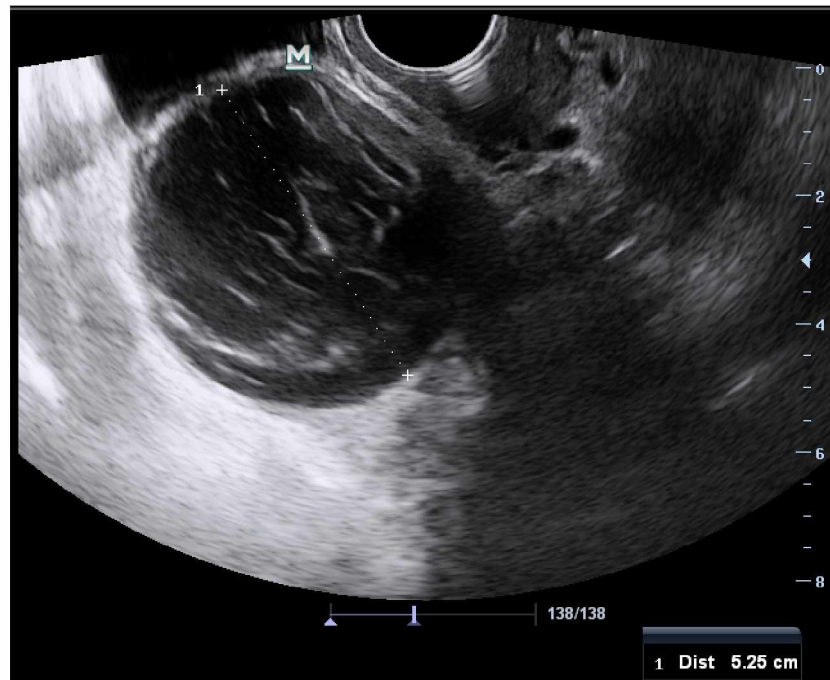


Рис. 5.16 Сканограма пацієтки Л., 17 р. Правобічна кіста жовтого тіла яєчника.

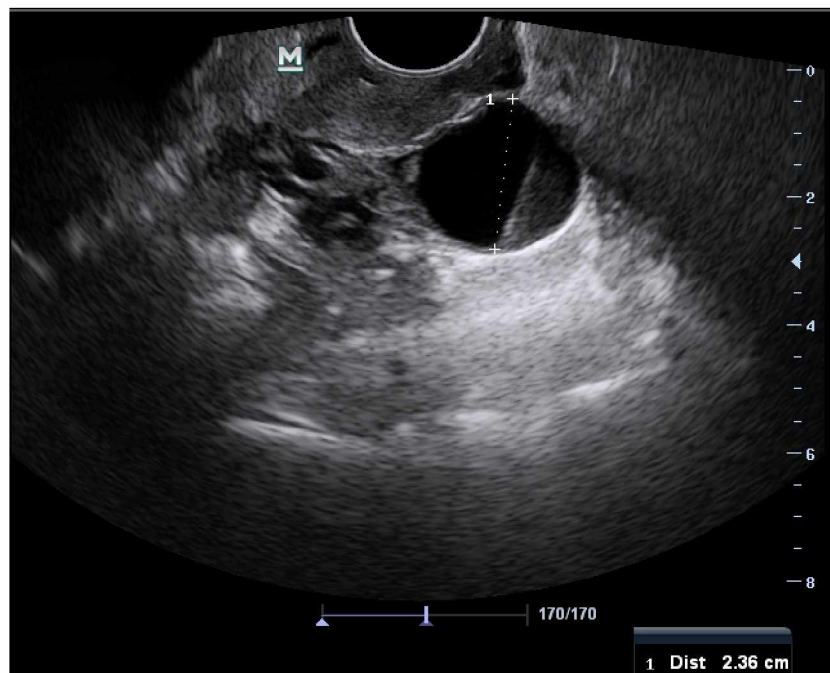


Рис. 5.17 Сканограма пацієтки М., 17 р. Лівобічна кіста жовтого тіла яєчника.

У 42 (32,3%) пацієток ОГ яєчники були збільшені в розмірах до $4,5 \pm 0,5$ см та мали полікістозну структуру (рис. 5.18). Основними УЗ-критеріями полікістозних яєчників є відсутність доміантного фолікула понад 10 мм, візуалізація 12 або більше фолікулів різного діаметра (2–9 мм), збільшення розмірів яєчника, наявність гіперехогенної та потовщеної капсули яєчника ($0,5 \pm 0,2$ см).



Рис. 5.18 Сканограма пацієнтки К., 15 р. Полікістоз яєчників.

Усім дівчатам ОГ з додатковими утвореннями в яєчниках з метою виключення злоякісного процесу було призначено дослідження на онкомаркери: СА-125, СЕА.

Відомо, що визначення онкомаркерів сприяє ідентифікації різноманітних патологічних станів, включаючи ендометріоз, новоутворення, а також інших гінекологічних захворювань, які можуть бути причинами аномальних маткових кровотеч [198]. Не завжди лише за даними УЗ-обстеження можна виключити злоякісні патологічні стани яєчників. Дані щодо рівня онкомаркерів у сироватці крові дітей і підлітків відсутні, тому ми розраховали медіанне значення та розмах варіацій цих показників залежно від підгрупи. Рівні СА-125 та СЕА наведено в табл. 5.1.

Рівень СА-125 (ОД/мл) і СЕА (нг/мл) у пацієток основної та контрольної груп, (мм³)

Онко-маркери	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижн.кварт.	Верхн.кварт.	Станд.відхил.
Підгрупа Л							
СА-125	-	-	-	-	-	-	-
СЕА	1,62	0,95	0,30	4,30	0,55	2,70	1,81
Підгрупа С							
СА-125	4,20	4,20	4,20	4,20	4,20	4,20	-
СЕА	0,60	0,50	0,50	0,80	0,50	0,80	0,17
Підгрупа Т							
СА-125	11,60	9,50	4,30	23,10	4,60	18,60	8,88
СЕА	0,94	1,00	0,30	1,40	0,70	1,10	0,31

У сироватці крові дорослої жінки рівень СА-125 не повинен перевищувати 35 ОД/мл, а рівень СЕА – 5,0 нг/мл. Отже, рівень СА-125 та СЕА не перевищував пограничних значень для дорослих жінок.

Резюме

Під час проведеного дослідження було виявлено ультразвукові доплерометричні особливості органів малого таза в пацієток ПП з АМК. Розміри матки дівчат ОГ були збільшеними порівняно з КГ. Медіанне значення ДМ у пацієток підгрупи С (55,00) перевищувало КГ (45,20) в 1,2 раза. Найбільші розміри ТМ, виявлені в підгрупах С і Т. Медіанне значення в цих підгрупах збіглося (50,00) та перевищувало медіанне

значення КГ (30,77) в 1,6 раза, у підгрупі Л (47,5) – в 1,5 раза. У 87,7% пацієток ОГ було зафіксовано ехографічні зміни структури ендометрія, які характеризувалися неоднорідністю, ділянками зниженої та підвищеної ехощільності. У дівчат ОГ виявлено потовщення ендометрія. У підгрупі Л (10,70) ТЕ перевищувала медіанне значення КГ (6,15) в 1,7 раза, у підгрупі С (11,30) – в 1,8 раза, у підгрупі Т (15,00) – у 2,4 раза. Найбільші розміри ОМ в пацієток ОГ були в підгрупах С (68,30) і Т (72,10). У підгрупі С ОМ перевищував цей показник КГ (58,35) в 1,1 раза, а в підгрупі Т – в 1,2 раза.

Проведене доплерометричне обстеження виявило особливості маткового кровотоку дівчат ПП з АМК, який характеризувався достовірним зниженням ПІ в МА, БА та СА, що було ознакою погіршення тону судин. ПІ в МА в підгрупах Л (1,43) та С (1,28) був нижчим за показники КГ (2,02) в 1,4 та 1,6 раза відповідно, а в підгрупі Т (1,17) – в 1,7 раза. ПІ в БА був нижчим за значення КГ (0,69) у підгрупі Л (0,61) в 1,1 раза, у підгрупі С (0,56) – в 1,2 раза, у підгрупі Т (0,54) – в 1,3 раза. У підгрупі С (0,75) ПІ в СА був зниженим в 1,09 раза, а в підгрупі Т (0,71) – в 1,15 раза щодо КГ (0,82). Виявлено статистично значущу кореляційну залежність між рівнем кортизолу і РІ в МА ($R=0,47$, $p<0,05$) та між рівнем лептину і РІ в СА ($R=0,49$, $p<0,05$).

У дівчат ОГ було виявлено ехографічні зміни з боку яєчників: у 38,5% пацієток – фолікулярна кіста, у 32,3% – полікістоз яєчників, у 16,9% – кіста жовтого тіла.

Матеріали розділу наведено в публікаціях:

1. Vygivska LA, Pliekhova OO. Ultrasonic and doplerometric characteristics of the state of pelvic organs in pubertate girls with abnormal uterine bleeding depending on the degree of anemia severity. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1(176):174-183. doi: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-174-183 (Здобувачка провела клінічні дослідження, узагальнила результати, підготувала статтю до друку).

2. Вигівська ЛА, Плехова ОО. Особливості кровообігу в маткових артеріях при аномальних маткових кровотечах у дівчат пубертатного періоду. Охорона здоров'я дітей та підлітків. 2024;1-2:246.

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ З АМК ПІСЛЯ КОРЕГУВАННЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ І ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ АМК У ЦІЄЇ КАТОГОРІЇ ПАЦІЄНТОК

6.1. Особливості головних клінічних, лабораторних й інструментальних показників у дівчат ПП з АМК після проведеної терапії.

В умовах сучасного суспільства, коли значно знижуються показники народжуваності, одним з основних завдань медицини є збереження репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків. Це дасть змогу відтворити населення та покращити демографічну ситуацію в майбутньому.

Татарчук Т.Ф. наголошує, що основним у лікуванні АМКПП є не лише зупинка кровотечі, а й збереження репродуктивного здоров'я дівчат ПП [33].

Ведення дівчат ПП з АМК пов'язано з певними труднощами, спричиненими психологічними та фізіологічними особливостями цих пацієнток, які часто страждають на супутню екстрагенітальну патологію. АМК у таких дівчат мають затяжний перебіг, часто супроводжуються рецидивами.

Ведення пацієнток ПП з АМК є складним процесом через відсутність єдиної тактики. Отже, **метою** цього підрозділу є оцінення основних лабораторних й інструментальних показників у дівчат з АМКПП після коригування виявлених порушень.

Дівчат ПП з АМК спостерігали протягом 6 місяців. Ефективність етапів лікування визначали шляхом оцінювання скарг пацієнток, характеристики МЦ, відсутності рецидивів, за рівнем гормонів та станом внутрішніх статевих органів за даними УЗД.

Після проведеного етапного лікування дівчата ОГ висували значно менше скарг порівняно з моментом госпіталізації (табл. 6.1). Загальна слабкість турбувала 10 (7,7%) дівчат ОГ. Частіше вона мала місце в ІІА та ІІВ підгрупах. Біль унизу живота напередодні місячних та в перші 2–3 дні циклу виникав у 6 (4,6%) пацієток ОГ (підгрупи ІА, ІІВ та ІІВ). Запаморочення не турбувало жодну з пацієток. Швидка втомлюваність спостерігалася в 10 (7,7%) пацієток ОГ, причому найчастіше в дівчат ІІВ підгрупи. Головний біль мав місце в 6 (4,6%) дівчат ОГ (підгрупи ІВ, ІІА, ІІВ). Підвищена дратівливість була в 8 (6,1%) осіб з підгруп ІВ, ІІА, ІІВ. Плаксивість мала місце у 2 (1,5%) пацієток ІІВ. Загальну слабкість, швидку втомлюваність та головний біль дівчата пов'язували з надмірним навантаженням у закладах загальної середньої освіти. Дратівливість і плаксивість батьки обстежених пацієток пояснювали характерологічними особливостями дівчат.

Таблиця 6.1

Основні скарги дівчат ІІІ з АМК до та після проведеного лікування

Скарги	Клінічні групи	Кількість пацієток
1	2	3
Загальна слабкість	ОГ до лікування, n=130	104 (80%)
	ІА, після лікування, n=22	-
	ІВ, після лікування, n=20	2 (10%)
	ІІА, після лікування, n=20	-
	ІІВ, після лікування, n=14	-
	ІІІА, після лікування, n=30	4 (13,3%)
	ІІІВ, після лікування, n=24	4 (16,6%)

Продовження таблиці 6.1

1	2	3
Біль унизу живота	ОГ, до лікування, n=130	88 (67,7%)
	ІА, після лікування, n=22	2 (9%)
	ІВ, після лікування, n=20	-
	ІА, після лікування, n=20	-
	ІВ, після лікування, n=14	2 (14,3%)
	ІІА, після лікування, n=30	-
	ІІВ, після лікування, n=24	2 (8,3%)
Запаморочення	ОГ до лікування, n=130	54 (41,5%)
	ІА, після лікування, n=22	-
	ІВ, після лікування, n=20	-
	ІА, після лікування, n=20	-
	ІВ, після лікування, n=14	-
	ІІА, після лікування, n=30	-
	ІІВ, після лікування, n=24	-
Швидка втомлюваність	ОГ, до лікування, n=130	78 (60%)
	ІА, після лікування, n=22	2 (9%)
	ІВ, після лікування, n=20	-
	ІА, після лікування, n=20	-
	ІВ, після лікування, n=14	2 (14,3%)
	ІІА, після лікування, n=30	2 (6,6%)
	ІІВ, після лікування, n=24	4 (16,6%)

Продовження таблиці 6.1

1	2	3
Головний біль	ОГ, до лікування, n=130	30 (23,1%)
	ІА, після лікування, n=22	-
	ІВ, після лікування, n=20	2 (10%)
	ІА, після лікування, n=20	-
	ІВ, після лікування, n=14	-
	ІІА, після лікування, n=30	2 (6,6%)
	ІІВ, після лікування, n=24	2 (8,3%)
Підвищена дратівливість	ОГ, до лікування, n=130	26 (20%)
	ІА, після лікування, n=22	-
	ІВ, після лікування, n=20	2 (10%)
	ІА, після лікування, n=20	-
	ІВ, після лікування, n=14	-
	ІІА, після лікування, n=30	2 (6,6%)
	ІІВ, після лікування, n=24	4 (16,6%)
Плаксивість	ОГ, до лікування, n=130	22 (16,9%)
	ІА, після лікування, n=22	-
	ІВ, після лікування, n=20	-
	ІА, після лікування, n=20	-
	ІВ, після лікування, n=14	1 (14,3%)
	ІІА, після лікування, n=30	-
	ІІВ, після лікування, n=24	-

Характеристику МЦ наведено в табл. 6.2. У 118 (90,7%) пацієнок ОГ МЦ був регулярним, а в 12 (9,2%) – нерегулярним, причому у 4 дівчат ІВ та ІІВ підгруп МЦ був <22 днів, а в 8 осіб ІВ, ІА, ІІВ та ІІІВ підгруп – >35 днів.

**Характеристика менструального циклу дівчат ПП з АМК до та після
проведеного лікування**

Менструальний цикл	Клінічні групи	Кількість пацієнок
1	2	3
Регулярний ритм	ОГ до лікування, n=130	42 (32,3%)
	ІА, після лікування, n=22	20 (80%)
	ІВ, після лікування, n=20	16 (90%)
	ІА, після лікування, n=20	20 (100%)
	ІВ, після лікування, n=14	14 (100%)
	ІІА, після лікування, n=30	28 (90%)
	ІІВ, після лікування, n=24	20 (83,3%)
Нерегулярний ритм	ОГ, до лікування, n=130	84 (64,6%)
	ІА, після лікування, n=22	-
	ІВ, після лікування, n=20	4 (20%)
	ІА, після лікування, n=20	2 (10%)
	ІВ, після лікування, n=14	2 (14,3%)
	ІІА, після лікування, n=30	-
	ІІВ, після лікування, n=24	4 (16,6%)
<22 днів	ОГ до лікування, n=130	48 (36,9%)
	ІА, після лікування, n=22	-
	ІВ, після лікування, n=20	2 (10%)
	ІА, після лікування, n=20	-
	ІВ, після лікування, n=14	-
	ІІА, після лікування, n=30	-
	ІІВ, після лікування, n=24	2 (8,3%)

Продовження таблиці 6.2

1	2	3
>35 днів	ОГ, до лікування, n=130	36 (27,7%)
	ІА, після лікування, n=22	-
	ІВ, після лікування, n=20	2 (10%)
	ІА, після лікування, n=20	2 (10%)
	ІІВ, після лікування, n=14	2 (14,3%)
	ІІА, після лікування, n=30	-
	ІІІВ, після лікування, n=24	2 (8,3%)

До проведеного лікування 92 (70,7%) пацієнтки ПП ОГ страждали на рецидиви АМК, кількість яких становила від 1 до 4. Після лікування рецидиви мали місце в 16 (12,3%) дівчат ОГ, причому серед пацієнок, які пройшли традиційне лікування: ІВ – 2 (20%), ІІВ – 4 (28,5%), ІІІВ – 6 (25,0%). Водночас серед пацієнок, що пройшли запропоноване лікування, рецидиви АМК спостерігалися з такою частотою: ІА – 2 (9,1%), ІІА -2 (6,6%).

Таблиця 6.3

Розподіл пацієнок ОГ за рецидивами АМК до та після проведеного лікування

Клінічні групи	Кількість пацієнок
ОГ до лікування, n=130	92 (70,7%)
ІА, після лікування, n=22	2(9,1%)
ІВ, після лікування, n=20	2 (20%)
ІА, після лікування, n=20	-
ІІВ, після лікування, n=14	4 (28,5%)
ІІА, після лікування, n=30	2(6,6%)
ІІІВ, після лікування, n=24	6 (25,0%)

Отже, через 6 місяців переважна більшість дівчат ПП та їхні батьки відзначали позитивну динаміку щодо скарг, особливостей МЦ та рецидивів АМК.

Після проведеного лікування завдяки коригуванню анемії рівень Нв нормалізувався. До початку лікування дівчат з АМКПП рівень Нв в ОГ становив $44,0 \div 109,0$ г/л із середнім значенням $76,5 \pm 32,5$ г/л. Після проведеної терапії рівень Нв підвищився і становив $118,5 \pm 3,5$ г/л. У пацієток КГ рівень Нв в КАК був 125 ± 5 г/л.

Рівень Fe в сироватці крові пацієток ОГ до лікування становив $2,8 \div 17,5$ мкмоль/л із середнім значенням $10,15 \pm 7,35$ мкмоль/л, а після проведеної терапії – $15,5 \pm 2,0$ мкмоль/л. У пацієток КГ рівень Fe в сироватці крові був $16,15 \pm 1,05$ г/л.

Згідно з критерієм Краскела – Уолліса, значення показників Т, К, Т3, Т4, РІ в МА та РІ в БА після лікування не відрізнялися між собою (див. табл. 6.4 та 6.5).

Таблиця 6.4

Рівень гормонів (тестостерон загальний, кортизол, трийодтиронін, тироксин) у сироватці крові дівчат ПП після проведеного лікування, нмоль/л

Клінічні підгрупи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні-мум	Макси-мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
1	2	3	4	5	6	7	8
Тестостерон загальний							
ІА	1,00	1,03	0,45	1,56	0,78	1,23	0,35
ІВ	1,13	1,14	0,57	1,83	0,72	1,37	0,42
ІІА	1,07	1,08	0,48	1,71	0,83	1,15	0,34
ІІВ	1,10	1,00	0,67	1,56	0,77	1,42	0,34

Продовження таблиці 6.4

1	2	3	4	5	6	7	8
IIIA	1,21	1,14	0,62	1,73	0,92	1,56	0,35
IIIB	1,05	1,01	0,54	1,62	0,78	1,37	0,36
KГ	1,06	1,07	0,40	1,68	0,77	1,32	0,39
Кортизол							
IA	307,45	312,08	167,80	532,07	220,89	412,67	0,11
IB	294,75	277,86	176,89	459,09	189,05	377,08	1,04
IIA	258,91	235,17	187,96	458,90	207,84	278,94	8,10
IIB	236,68	234,45	178,43	345,78	185,65	289,90	6,22
IIIA	313,93	319,09	175,34	511,68	217,98	390,12	1,04
IIIB	306,77	273,24	170,70	513,98	214,49	381,96	1,15
KГ	324,89	323,75	167,10	532,80	215,70	410,11	1,15
Трийодтиронін							
IA	1,92	1,94	1,77	2,09	1,83	2,00	0,10
IB	1,85	1,86	1,56	2,10	1,65	2,03	0,19
IIA	1,91	1,89	1,63	2,10	1,87	2,07	0,14
IIB	1,86	1,90	1,52	2,11	1,78	2,00	0,19
IIIA	1,82	1,84	1,37	2,12	1,65	2,00	0,35
IIIB	1,86	1,89	1,44	2,14	1,82	1,99	0,22
KГ	1,85	1,82	1,64	2,05	1,79	1,93	0,10
Тироксин							
IA	129,23	128,90	117,00	143,56	120,45	136,04	8,53
IB	127,83	128,45	115,02	140,11	123,45	132,45	7,75
IIA	128,17	124,94	118,09	141,13	122,56	135,75	8,36
IIB	127,19	126,18	115,67	140,67	119,01	137,12	9,35
IIIA	128,15	125,63	116,09	142,98	117,34	138,09	9,89

Продовження таблиці 6.4

1	2	3	4	5	6	7	8
ІІВ	129,21	130,18	115,43	140,06	124,56	133,82	7,72
КГ	128,40	126,30	117,70	170,30	121,70	130,30	1,12

Таблиця 6.5

**Показники ІІ в маткових і базальних судинах дівчат ІІІ після
проведеного лікування**

Клінічні підгрупи	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Міні- мум	Макси- мум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відхил.
	Маткова артерія						
ІА	1,99	1,99	1,76	2,40	1,84	2,10	0,18
ІВ	2,02	1,93	1,82	2,44	1,89	2,05	0,21
ІІА	1,99	1,99	1,73	2,25	1,85	2,13	0,16
ІІВ	2,11	2,08	1,85	2,34	1,97	2,29	0,18
ІІІА	1,96	1,94	1,77	2,27	1,89	1,99	0,15
ІІІВ	2,06	2,02	1,89	2,37	1,92	2,17	0,15
КГ	2,03	2,02	1,80	2,30	1,90	2,11	0,14
	Базальна артерія						
ІА	0,70	0,71	0,60	0,80	0,66	0,74	0,06
ІВ	0,73	0,73	0,63	0,80	0,70	0,77	0,05
ІІА	0,67	0,67	0,62	0,77	0,63	0,69	0,04
ІІВ	0,71	0,73	0,61	0,80	0,69	0,74	0,05
ІІІА	0,68	0,69	0,60	0,78	0,65	0,71	0,04
ІІІВ	0,70	0,71	0,61	0,79	0,64	0,76	0,06
КГ	0,70	0,69	0,63	0,80	0,66	0,76	0,05

Для інших досліджуваних показників залежність від схем лікування мала статистично значущий характер, що дало змогу провести попарне порівняння з КГ. На цьому етапі дослідження позитивним результатом вважалася відсутність статистично значущих відмінностей, тобто повернення показників у межі норми.

Рівень ЛГ в досліджуваних підгрупах наведено на рис.6.1-6.5. Медіанне значення цього гормону в підгрупах було таким: ІА – 3,95, ІВ – 3,29, ІА – 3,98, ІВ – 3,39, ІІА – 3,97, ІІВ – 3,24. У КГ медіанний рівень ЛГ становив 4,20. Отже, медіанне значення ЛГ в підгрупах А наближалось до рівня КГ. Інтерквартильний розмах у всіх досліджуваних підгрупах збігався з показниками КГ (ККУ, $p < 0,01$).

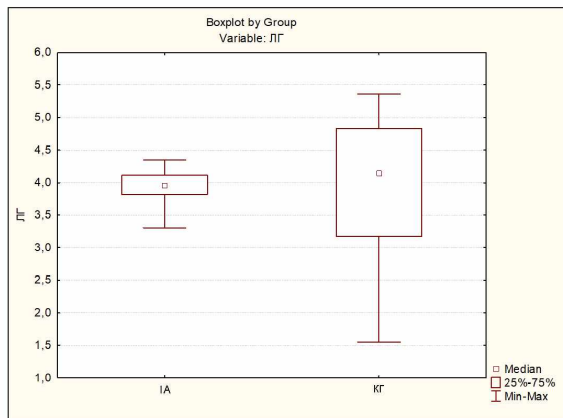


Рис. 6.1 Рівень ЛГ в СК у дівчат ПП в ІА підгрупі після проведеного лікування, МО/мл

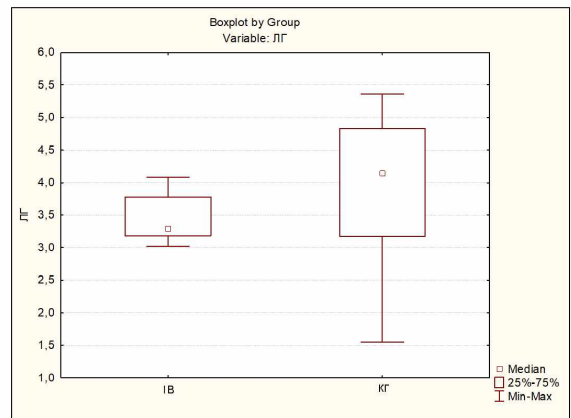


Рис. 6.2 Рівень ЛГ в СК у дівчат ПП в ІВ підгрупі після проведеного лікування, МО/мл

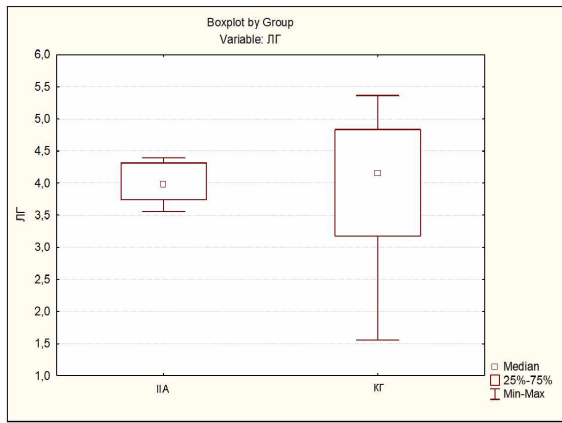


Рис. 6.3 Рівень ЛГ в СК у дівчат ПП в ІА підгрупі після проведеного лікування, МО/мл

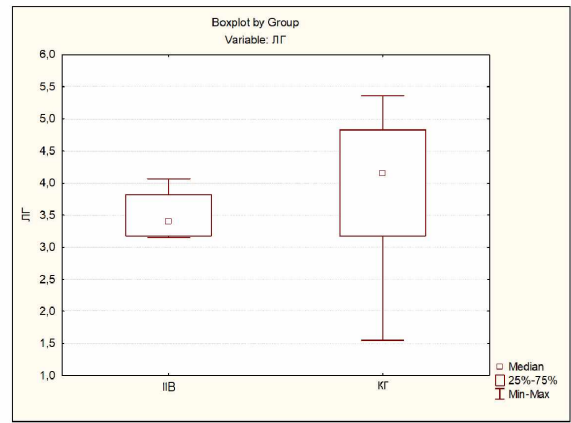


Рис. 6.4 Рівень ЛГ в СК у дівчат ПП в ІВ підгрупі після проведеного лікування, МО/мл

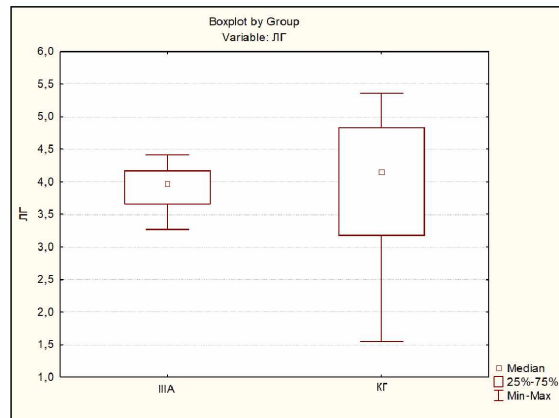


Рис. 6.5 Рівень ЛГ в СК у дівчат ПП в ІІА підгрупі після проведеного лікування, МО/мл

Отже, розмах варіації в підгрупах був таким: ІА - $3,18 \div 3,78$ МО/мл, ІВ – $3,82 \div 4,11$ МО/мл, ІА – $3,18 \div 3,82$ МО/мл, ІВ – $3,74 \div 4,31$ МО/мл, ІІВ – $3,66 \div 4,17$ МО/мл. У КГ нижній та верхній кuartилі були $3,17$ МО/мл і $4,83$ МО/мл відповідно.

Дослідження рівня ФСГ показало відсутність статистично значущих відмінностей щодо КГ насамперед у підгрупах ІА та ІА (ККУ, $p < 0,05$), (рис. 6.6, 6.7).

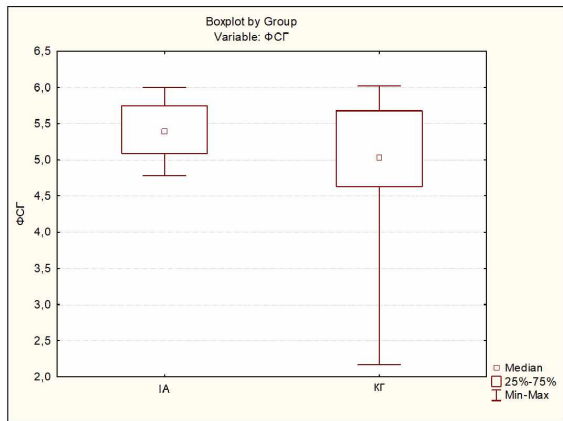


Рис. 6.6 Рівень ФСГ в СК у дівчат ПП в ІА підгрупі після проведеного лікування, МО/мл

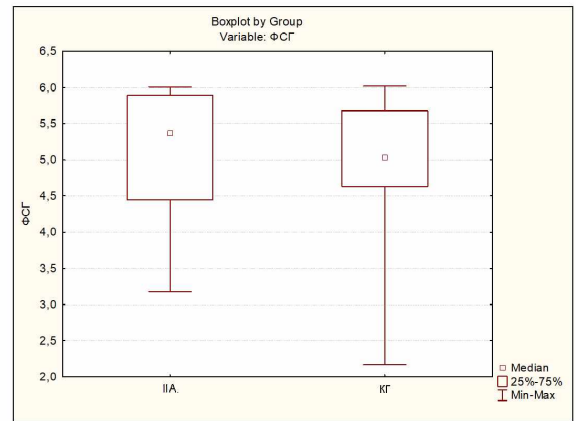


Рис. 6.7 Рівень ФСГ в СК у дівчат ПП в ІА підгрупі після проведеного лікування, МО/мл

Медіанне значення рівня ФСГ було максимально наближене до показників КГ (5,03) в підгрупах ІА (5,38) та ІА (5,37). Інтерквартильний розмах у підгрупах був таким: ІА – 3,17÷4,69 МО/мл, ІА – 5,09÷5,75 МО/мл. В КГ інтерквартильний розмах був 4,63÷5,68 МО/мл.

Рівень Е2 був наближеним до показників КГ в усіх пацієнток підгрупи А, (рис.6.8–6.10). Так, у ІА підгрупі медіанне значення рівня Е2 в СК становило 22,10, у підгрупі ІА – 25,11, у підгрупі ІА – 25,32. У КГ цей показник був 25,15. Верхній і нижній квартилі рівня Е2 в СК у дівчат підгруп ІА, ІА та ІА були такими: 18,67 пг/мл та 23,43 пг/мл, 19,06 пг/мл та 21,06 пг/мл, 18,35 пг/мл та 20,45 пг/мл відповідно. У КГ інтерквартильний розмах дорівнював 21,18÷26,37 пг/мл.

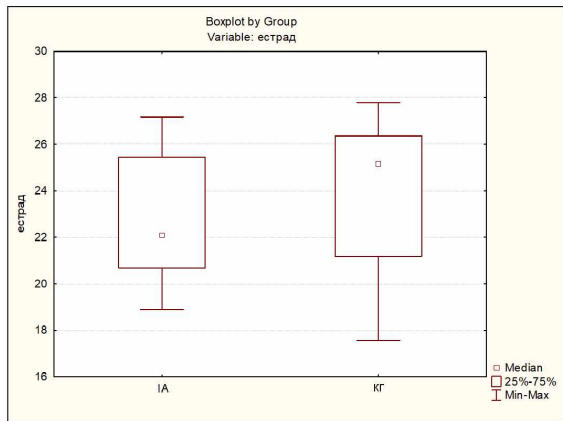


Рис. 6.8 Рівень естрадіолу в СК у дівчат ПП в ІА підгрупі після проведеного лікування, пг/мл

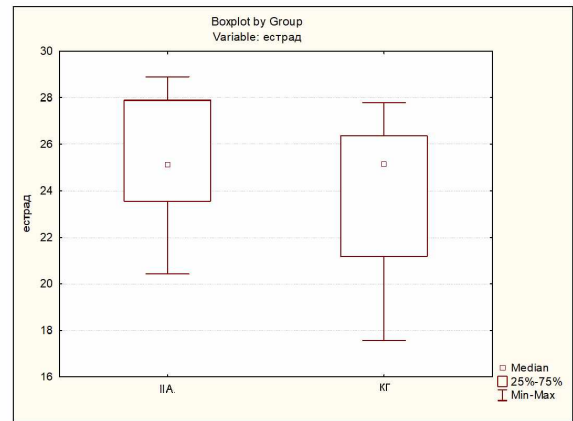


Рис. 6.9 Рівень естрадіолу в СК у дівчат ПП в ІІА підгрупі після проведеного лікування, пг/мл

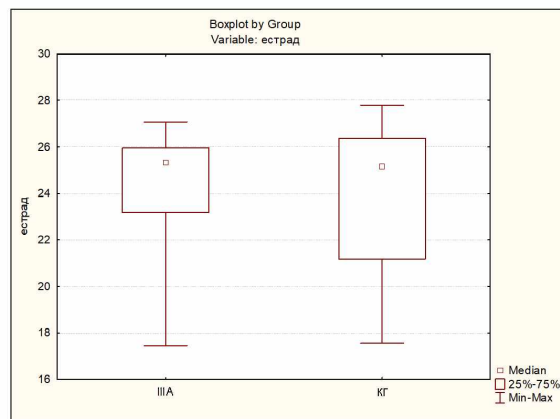


Рис. 6.10 Рівень естрадіолу в СК у дівчат ПП в ІІІА підгрупі після проведеного лікування, пг/мл

У дівчат ПП з АМК до лікування відзначалося зниження рівня ПРГ в СК. Після лікування цей показник підвищився, що було більш вираженим у підгрупах ІА, ІІА, ІІВ, ІІІА, (КВ, $p < 0,05$), (рис. 6.11–6.14). Медіанне значення ПРГ в СК в цих підгрупах було таким: ІА та ІІІА – 9,11, ІІА – 9,07, ІІВ – 7,13. У КГ медіанне значення ПРГ в СК дорівнювало 8,31. Інтерквартильний розмах становив: ІА – $7,54 \div 10,70$ нмоль/л, ІІА – $7,90 \div 9,69$ нмоль/л, ІІВ – $6,78 \div 8,45$ нмоль/л, ІІІА – $8,03 \div 10,07$ нмоль/л, в КГ – $6,23 \div 7,88$ нмоль/л.

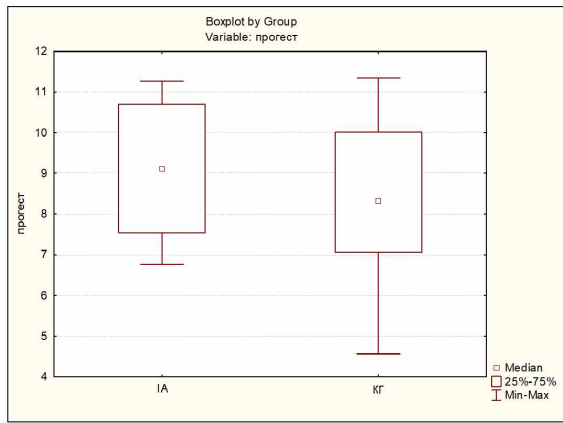


Рис. 6.11 Рівень прогестерону в СК у дівчат ПП в ІА підгрупі після проведеного лікування, нмоль/л

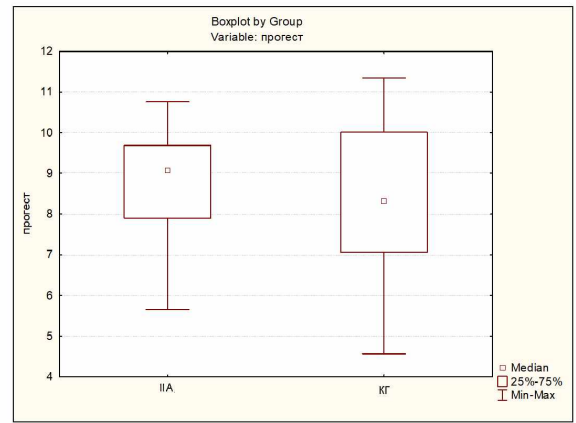


Рис. 6.12 Рівень прогестерону в СК у дівчат ПП в ІІА підгрупі після проведеного лікування, нмоль/л

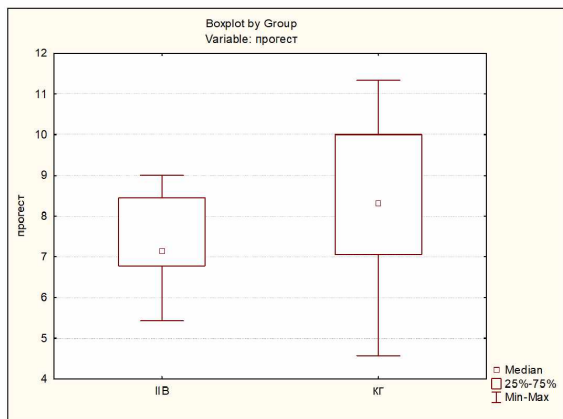


Рис. 6.13 Рівень прогестерону в СК у дівчат ПП в ІІВ підгрупі після проведеного лікування, нмоль/л

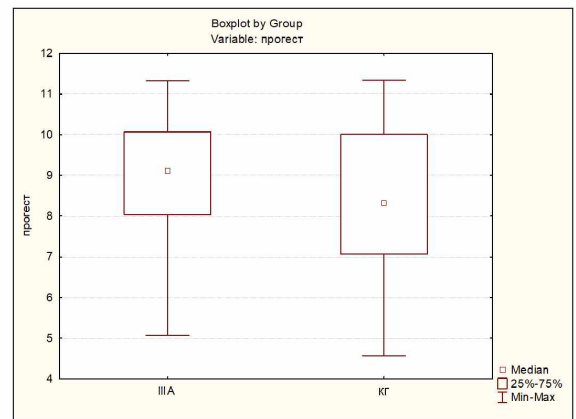


Рис. 6.14 Рівень прогестерону в СК у дівчат ПП в ІІІА підгрупі після проведеного лікування, нмоль/л

У дівчат ОГ виявлено підвищення рівня ПРЛ в СК, який після проведеного лікування нормалізувався. Статистично значущі відмінності від КГ були відсутні в підгрупах ІА, ІІА, ІІІА та ІІІВ, (ККУ, $p < 0,05$), (рис.6.15–6.18). Медіанне значення ПРЛ в СК дівчат ПП КГ становило 207,17, тоді як у підгрупах цей показник був таким: ІА – 198,82, ІІА – 206,58, ІІІА – 210,12, ІІІВ – 205,12. Інтерквартильний розмах становив: ІА – 122,08÷137,67 нМО/л,

IIA – 120,67÷135,67 мМО/л, IIIA – 180,67÷216,08 мМО/л, IIIB – 189,04÷217,96 мМО/л, в КГ – 182,69÷226,56 мМО/л.

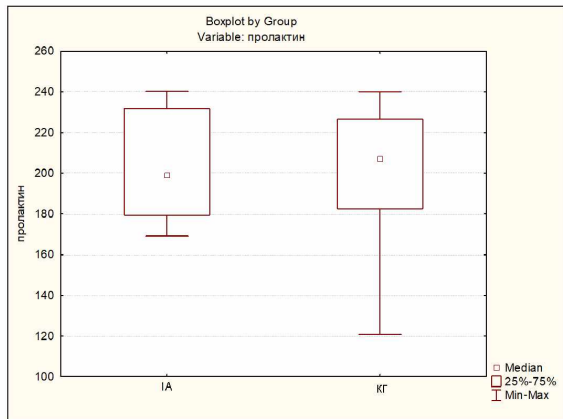


Рис. 6.15 Рівень пролактину в СК у дівчат ПП в IA підгрупі після проведеного лікування, мМО/л

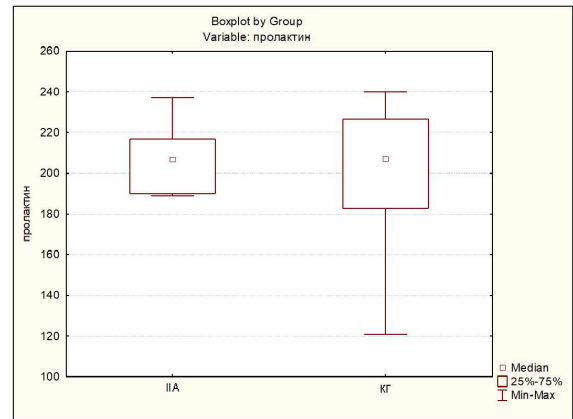


Рис. 6.16 Рівень пролактину в СК у дівчат ПП в IIA підгрупі після проведеного лікування, мМО/л

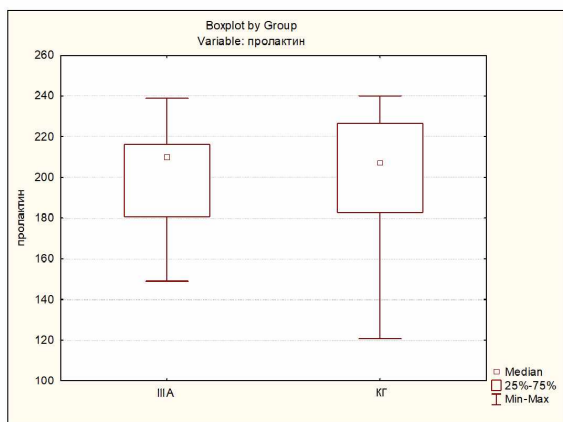


Рис. 6.17 Рівень пролактину в СК у дівчат ПП в IIIA підгрупі після проведеного лікування, мМО/л

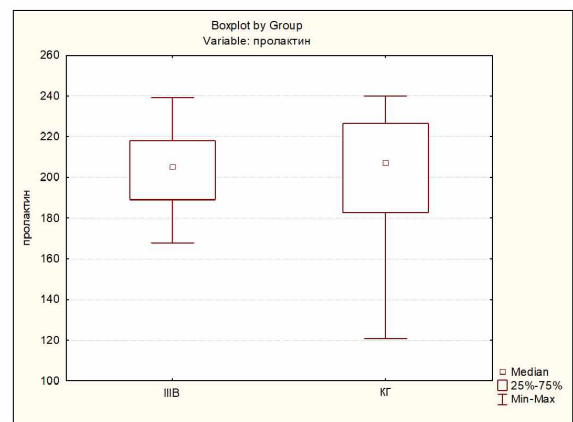


Рис. 6.18. Рівень пролактину в СК у дівчат ПП в IIIB підгрупі після проведеного лікування, мМО/л

У пацієток ПП з АМК ОГ спостерігалось зниження ГЗСГ в СК. Після проведеного лікування рівень глобуліну підвищився. У підгрупах IA, IB, IIA

та ША його вміст не мав статистично значущої відмінності від КГ (ККУ, $p < 0,05$), (рис. 6.19–6.22). Медіанне значення ГЗСГ в СК в КГ було 73,20, а в підгрупах зафіксовано такі показники: ІА – 80,61, ІВ – 67,89, ІА – 67,45, ША – 80,52. Інтерквартильний розмах становив: у підгрупі ІА – $56,78 \div 78,90$ нмоль/л, у ІВ – $77,14 \div 83,19$ нмоль/л, у ІА – $45,13 \div 65,67$ нмоль/л, у ША – $56,78 \div 78,45$ нмоль/л, у КГ – $60,35 \div 72,31$ нмоль/л.

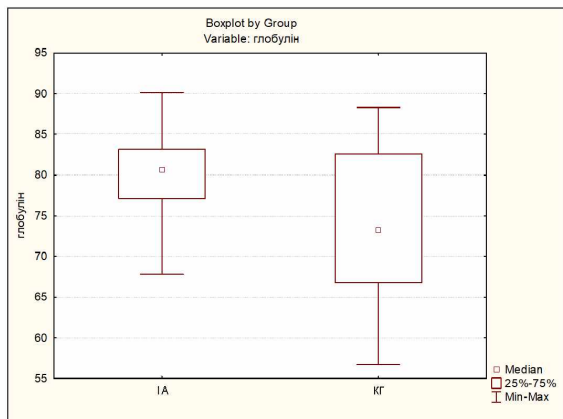


Рис. 6.19 Рівень ГЗСГ в СК у дівчат ПП в ІА підгрупі після проведеного лікування, нмоль/л

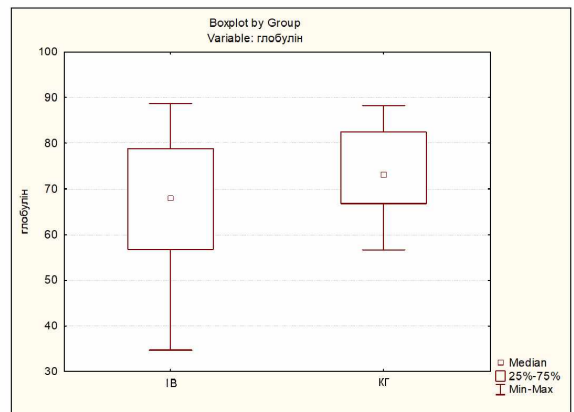


Рис. 6.20 Рівень ГЗСГ в СК у дівчат ПП в ІВ підгрупі після проведеного лікування, нмоль/л

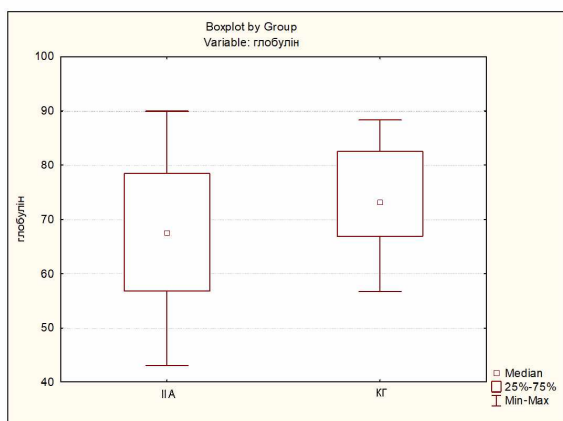


Рис. 6.21 Рівень ГЗСГ в СК у дівчат ПП в ІІА підгрупі після проведеного лікування, нмоль/л

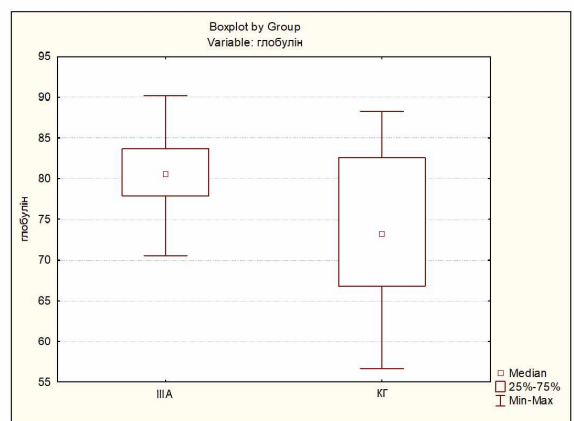


Рис. 6.22 Рівень ГЗСГ в СК у дівчат ПП в ІІІА підгрупі після проведеного лікування, нмоль/л

В обстежених дівчат ОГ спостерігалось підвищення рівня ТТГ. Після проведеного лікування цей показник знизився і в підгрупах ПА, ПВ та ША, але не мав статистично значущої відмінності від КГ, (ККУ, $p < 0,05$), (рис.6.23–6.25). Медіанне значення цього гормону в СК пацієток КГ становило 1,92, у ПА підгрупі – 1,67, у ПВ – 2,08, у ША – 2,17. Інтерквартильний розмах рівня ТТГ був таким: ПА – $1,34 \div 2,45$ мМО/л, ПВ – $1,66 \div 2,89$ мМО/л, ША – $1,99 \div 2,89$ мМО/л, в КГ – $1,78 \div 2,80$ мМО/л.

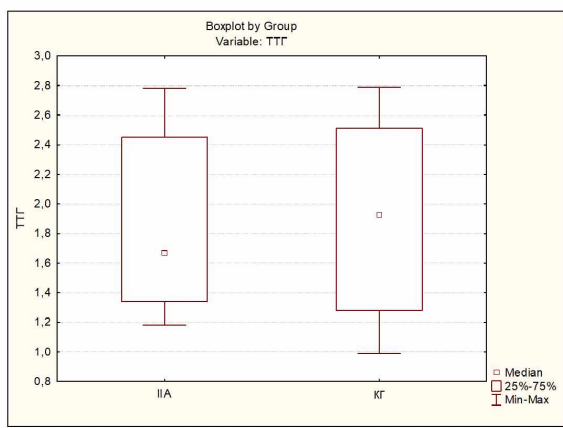


Рис. 6.23 Рівень ТТГ в СК у дівчат ПП в ПА підгрупі після проведеного лікування, мМО/л

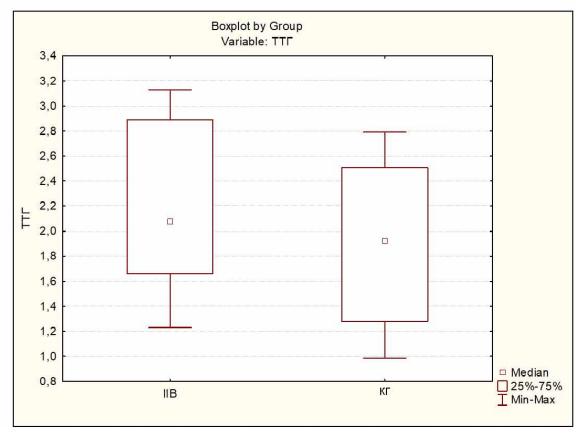


Рис. 6.24. Рівень ТТГ в СК у дівчат ПП в ПВ підгрупі після проведеного лікування, мМО/л

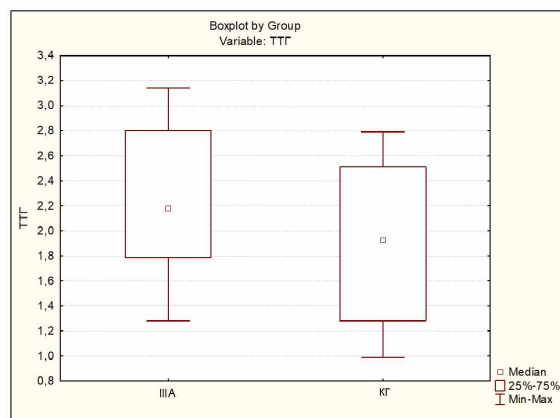


Рис. 6.25 Рівень ТТГ в СК у дівчат ПП в ША підгрупі після проведеного лікування, мМО/л

Після проведенного лікування рівень лептину в СК дівчат підгруп А мав тенденцію до зниження. Крім того, у цих підгрупах (ІА, ІІА, ІІІА) його рівень статистично не відрізнявся від показників КГ, (ККУ, $p < 0,05$), (рис.6.26–6.28). Медіанне значення лептину в КГ – 4,67, у підгрупі ІА – 5,12, у ІІА – 5,17, у ІІІА – 4,56.

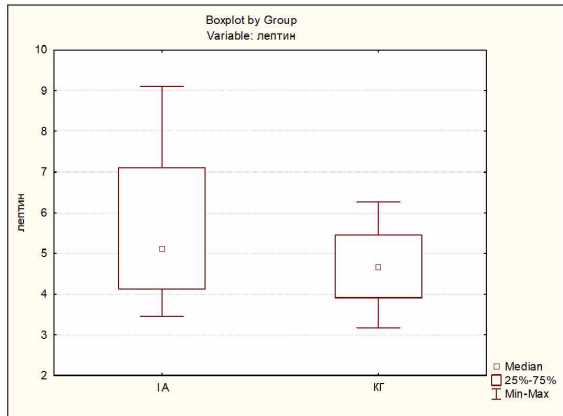


Рис. 6.26 Рівень лептину в СК у дівчат ПП в ІА підгрупі після проведенного лікування, нг/мл

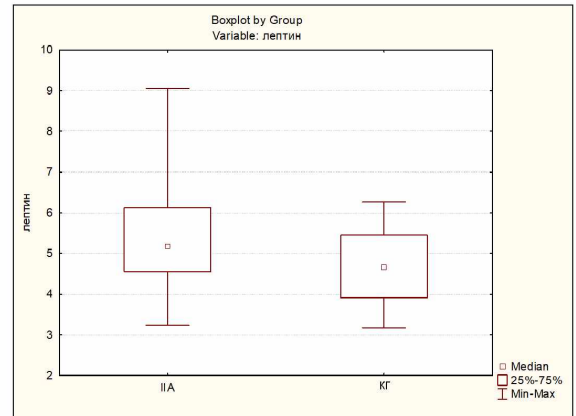


Рис. 6.27 Рівень лептину в СК у дівчат ПП в ІІА підгрупі після проведенного лікування, нг/мл

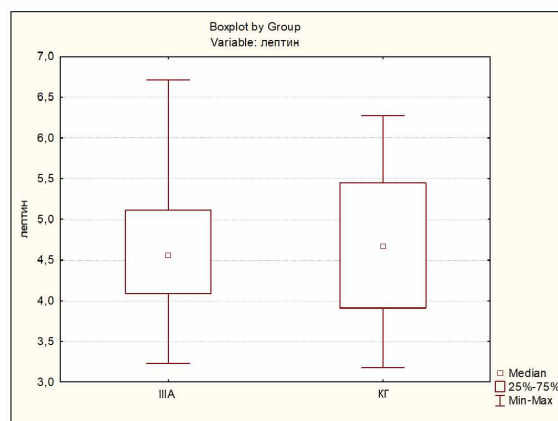


Рис. 6.28 Рівень лептину в СК у дівчат ПП в ІІІА підгрупі після проведенного лікування, нг/мл

Інтерквартильний розмах рівня лептину в СК мав такі значення в підгрупах: ІА – $4,13 \div 7,11$ нг/мл, ІА – $4,56 \div 6,12$ нг/мл, ІІА – $4,09 \div 5,11$ нг/мл, в КГ – $3,91 \div 5,45$ нг/мл.

Під час ультразвукового та доплерометричного досліджень було виявлено особливості кровообігу в МА, БА, СА та розмірів внутрішніх статевих органів дівчат ІІІ після проведенного лікування.

Отже, зіставлення ТЕ у пацієток ОГ з КГ продемонструвало відсутність статистично значущої відмінності (ККУ, $p < 0,05$) у підгрупах ІА, ІА, ІІА та ІІІВ (рис.6.29–6.32). Так, у КГ медіанне значення ТЕ було $6,15$, а інтерквартильний розмах – $5,70 \div 6,40$ мм. У вищезазначених підгрупах медіанне значення ТЕ було таким: ІА – $5,60$, ІА – $5,20$, ІІА – $5,50$, ІІІВ – $5,75$. Інтерквартильний розмах ТЕ в підгрупах дорівнював: ІА – $5,10 \div 6,00$ мм, ІА – $5,00 \div 5,60$ мм, ІІА – $5,1 \div 6,3$ мм, ІІІВ – $5,3 \div 6,2$ мм.

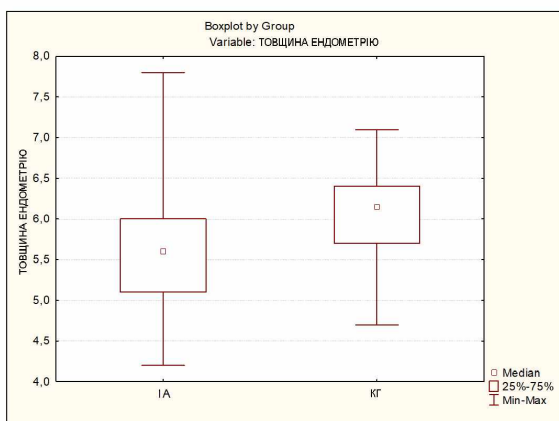


Рис. 6.29 Товщина ендометрія в порожнині матки дівчат ІІІ в ІА підгрупі після проведенного лікування, мм

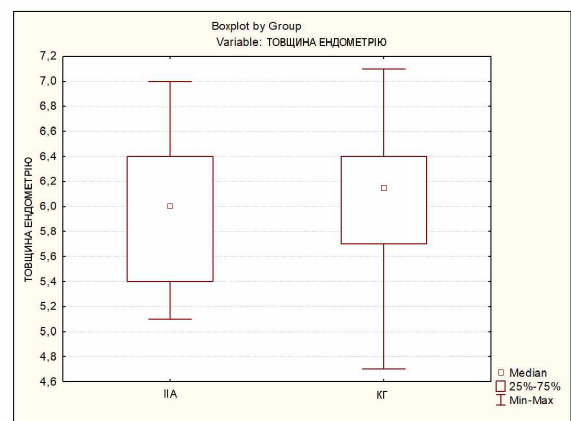


Рис. 6.30. Товщина ендометрія в порожнині матки дівчат ІІІ в ІІА підгрупі після проведенного лікування, мм

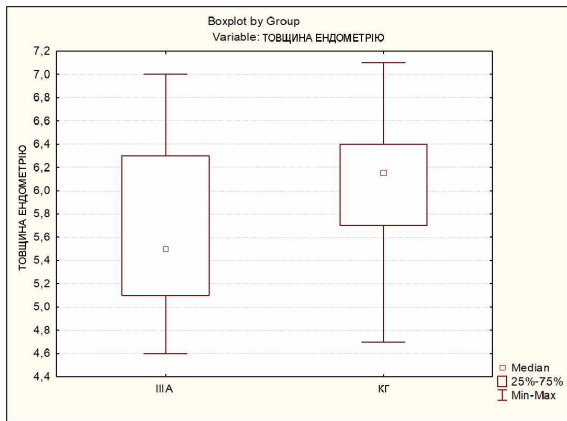


Рис. 6.31 Товщина ендометрія в порожнині матки дівчат ПП в IIIA підгрупі після проведеного лікування, мм

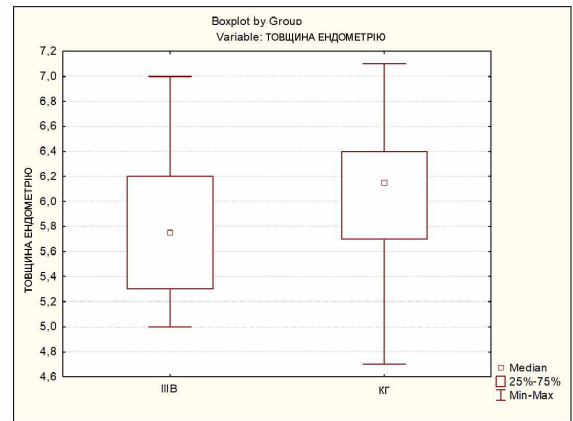


Рис. 6.32 Товщина ендометрія в порожнині матки дівчат ПП в IIIB підгрупі після проведеного лікування, мм

У підгрупах IA, ПА, IIIA також не виявлено статистично значущої відмінності ОМ порівняно з КГ, (ККУ, $p < 0,05$), (рис. 6.33–6.35). Медіанне значення ОМ в КГ було 58,35, а інтерквартильний розмах – 51,90÷61,30 мм³. У вищезгаданих підгрупах медіанне значення ОМ було таким: IA – 48,67, ПА – 49,97, IIIA – 52,13. Інтерквартильний розмах в IA підгрупі був у межах – 40,76÷57,89 мм³, у ПА – 41,12÷54,65 мм³, у IIIA - 47,83÷56,78 мм³.

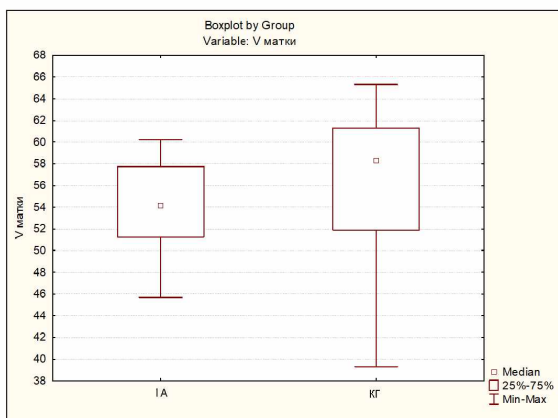


Рис. 6.33 Об'єм матки дівчат ПП в IA підгрупі після проведеного лікування, мм³

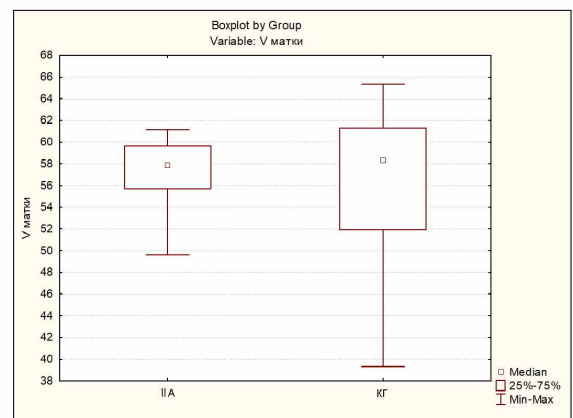


Рис. 6.34 Об'єм матки дівчат ПП в ПА підгрупі після проведеного лікування, мм³

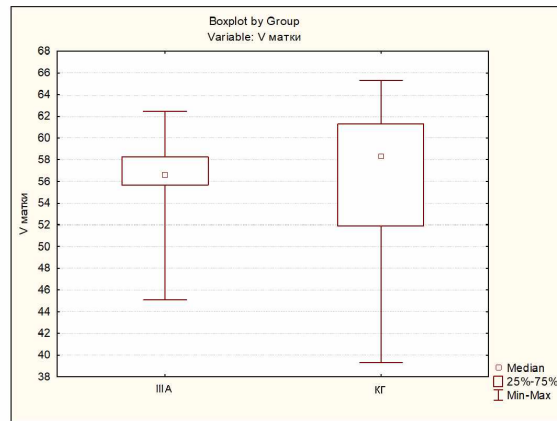


Рис. 6.35 Об'єм матки дівчат ПП в IIIA підгрупі після проведеного лікування, мм³

Рівень РІ в СА пацієток підгруп А статистично не відрізнявся від показників КГ, (ККУ, $p < 0,05$), (рис.6.36–6.38). Так, у КГ медіанне значення РІ становило 0,82, а в підгрупах А – 0,83. Інтерквартильні розмахи в підгрупах А були також у межах значень КГ.

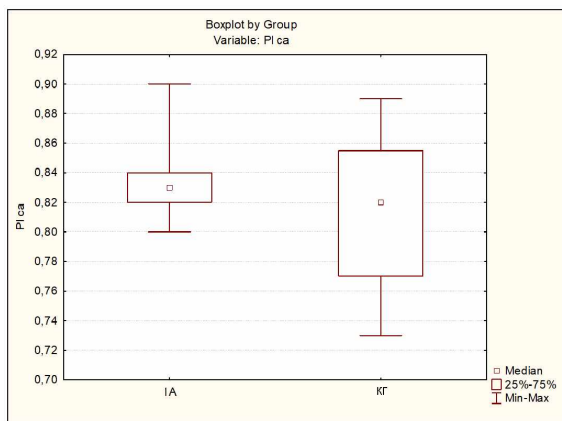


Рис. 6.36 Значення РІ в СА у дівчат ПП в IA підгрупі після проведеного лікування

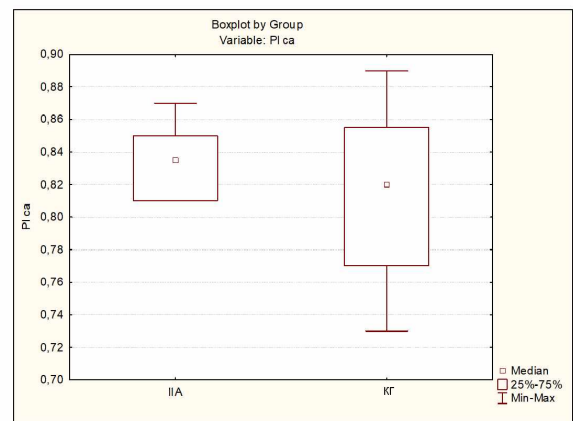


Рис. 6.37. Значення РІ в СА у дівчат ПП в IIA підгрупі після проведеного лікування

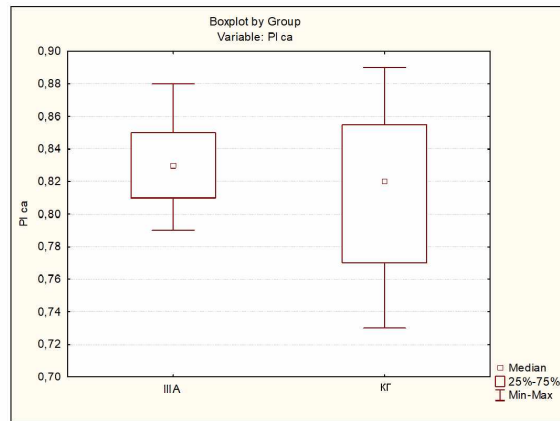


Рис. 6.38 Значення PI в СА у дівчат ПП в IIIA підгрупі після проведеного лікування

Так, інтерквартильний розмах становив: IA – $0,82 \div 0,84$, ПА – $0,81 \div 0,85$, IIIA – $0,81 \div 0,85$, в КГ – $0,77 \div 0,85$.

6.2. Прогнозування виникнення АМК у дівчат ПП.

Боротьба за збереження репродуктивного здоров'я дівчат ПП є важливим завданням сучасного суспільства в складних умовах сьогодення, враховуючи особливості сучасної демографічної ситуації. Частота виникнення гінекологічної патології зростає в цієї категорії осіб під впливом хронічного стресу, збільшення кількості екстрагенітальної патології [108, 46]. Але дівчата ПП становлять репродуктивний потенціал країни, тому своєчасне прогнозування та професійне лікування патологій у представниць цієї вікової групи є вкрай важливим [8, 64].

Отже, АМК – це досить поширена серед дівчат ПП патологія, яка є сигналом порушення репродуктивної системи або загальної патології організму. Розуміння факторів, що впливають на розвиток АМК, є важливим для ефективного лікування й профілактики [142, 226, 144, 129].

Вітчизняні дослідники, зокрема Татарчук Т.Ф. (2013), указують на велике значення гормональних дисбалансів і стресових факторів у ПП [34].

Інші вітчизняні та закордонні автори наголошують на ролі генетичних мутацій і системних захворювань [15, 75, 71, 161, 238].

Прогнозування певної патології в медицині базується на багатофакторному аналізі, що включає клінічні, лабораторні й інструментальні методи. Прогнозування АМК складається з аналізу клінічних даних (частота й характер менструацій, їхня тривалість й інтенсивність, наявність супутніх симптомів, таких як біль у животі, анемія, слабкість, головний біль, часта втомлюваність, фактори ризику щодо виникнення АМК, наприклад, наявність супутньої екстрагенітальної патології), показників гормонального дослідження (вимірювання рівня Е2, ПРГ, ЛГ, ФСГ тощо), лабораторних методів (клінічний аналіз крові, коагулограма, виявлення дефіциту заліза й анемії), інструментальних методів (оцінювання органів малого таза за допомогою УЗД та доплерометрії) [212, 253].

У дослідженнях деяких авторів велику увагу приділено впливу соціальних й екологічних факторів на здоров'я людини. Зазначається, що підвищений рівень стресу, незбалансоване харчування та низький рівень фізичної активності значно підвищують ризик виникнення АМК [140, 206, 154, 167, 144].

Масштабність АМК не лише є проблемою певної жінки, дівчинки та її сім'ї, але й створює складнощі медичного, соціального та економічного характеру для суспільства й медицини в цілому [92].

Отже, кожна окрема пацієнтка потребує індивідуальної стратегії лікування. Прогнозування АМКПП – це не лише складне, але й важливе завдання, що вимагає комплексного підходу до вирішення. Співпраця між лікарями суміжних спеціальностей, дослідниками й пацієнтками, а також застосування сучасних методів діагностики сприятимуть ранньому виявленню й профілактиці цього порушення МЦ. Отримані знання забезпечують розуміння етіології та патогенезу АМК, гарантують у подальшому вдосконалення підходів до прогнозування й лікування цього

патологічного стану. З огляду на це, можливість прогнозування появи АМК у дівчат ПП становить великий інтерес, що і стало **метою** цього підрозділу.

Прогнозування розвитку АМК у дівчат ПП проводили за двобальною шкалою (0 – низька ймовірність, 1 – висока ймовірність) [239]. Пошук діагностично інформативних факторів здійснювали на множині з 20 робочих показників, які було вивчено в обстежених дівчат ПП з використанням трьох рівнів шкали ризиків. Для вирішення поставленого завдання було відібрано фактори з використанням методів дискримінантного аналізу, що має найвищу цінність у створенні прогнозу; побудовано відповідну математичну модель. Серед таких показників були, зокрема, й наведені на рис. 6.39 протоколу розрахунків у статистичному середовищі «STATISTICA 6.0» ПРГ в СК та ПІ в МА (останній було визначено під час виконання доплерометричного дослідження кровотоку в матці).

N=160	Discriminant Function Analysis Summary (tab_plehova_cluster_cut)					
	No. of vars in model: 2; Grouping: Група (2 grps) Wilks' Lambda: ,06998 approx. F (2,47)=312,30 p<0,0000					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,47)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Прогестерон (нмоль/л)	0,096741	0,723400	17,9710	0,000104	0,940056	0,059944
PI ма	0,418221	0,167333	233,8769	0,000000	0,940056	0,059944

Рис. 6.39 Підсумкова таблиця результатів дискримінантного аналізу щодо прогнозування виникнення АМК у дівчат ПП, проведеного в статистичному середовищі «STATISTICA 6.0» (фрагмент оригінального протоколу).

Інформаційна частина таблиці демонструє, що результати є статистично значущими ($p < 0,00001$), мають рису задовільної дискримінації, про що свідчить так звана статистика лямбда Уїлкса (λ). Значення цієї статистики належать інтервалові $[0,1]$, причому чим ближче її значення до нуля, тим кращою є дискримінація.

У першому стовпчику таблиці наведено значення лямбди Уїлкса для кожної змінної, які слід тлумачити протилежно до попередньої, загальної лямбди Уїлкса: чим більшою є λ , тим більш бажаною є наявність показника в процедурі дискримінації.

Другий стовпчик таблиці містить значення лямбди Уїлкса для кожної змінної, які слід інтерпретувати протилежно до попередньої, загальної лямбди Уїлкса: чим більша λ , тим більш бажаним є показник у процедурі дискримінації.

Третій та четвертий стовпчики таблиці (рис. 6.39) включають значення «F-remove» і «p-level», причому, чим більшим є «F-remove» і меншим «p-level», тим більш бажаною є наявність показника в процедурі дискримінації. З огляду на цю ознаку, найбільший вплив на прогноз розвитку АМК у дівчат ПП має показник маткового кровообігу, а саме PI в МА.

Матриця класифікації прогнозування виникнення АМК у дівчат ПП, наведена на рис.6.40, свідчить про якість класифікації та містить інформацію про кількість і відсоток коректно скласифікованих спостережень у кожній групі.

Classification Matrix (tab_plehova_cluster_cut)			
Rows: Observed classifications			
Columns: Predicted classifications			
Group	Percent Correct	G_1:0 p=,56000	G_2:1 p=,44000
G_1:0	100,0000	130	0
G_2:1	100,0000	0	30
Total	100,0000	130	30

Рис. 6.40 Таблиця класифікації протоколу дискримінантного аналізу щодо прогнозування виникнення АМК у дівчат ПП, проведеного в статистичному середовищі «STATISTICA 6.0» (фрагмент оригінального протоколу).

Ця модель, отримана під час наведених розрахунків, має 85-відсоткову чутливість та 75-відсоткову специфічність.

Основний результат побудови моделі наведено на рис. 6.41, що демонструє безпосередньо правила класифікації:

Classification Functions; grouping: Група (tab_plehova_claster_cut)		
Variable	G_1:0 p=,05600	G_2:1 p=,04400
Прогестерон (нмоль/л)	3,644	1,8138
PI ма	132,555	79,1589
Constant	-150,605	-52,8306

Рис. 6.41 Функції класифікації протоколу дискримінантного аналізу щодо прогнозування виникнення АМК у дівчат ПП, проведеного в статистичному середовищі «STATISTICA 6.0» (фрагмент оригінального протоколу).

Класифікаційні функції, наведені на рис. 6.41, дали змогу вийти в практичну площину вирішення проблеми й сформувавши правила для оцінювання наявності / відсутності ризику появи АМК у дівчат ПП.

Використання правил становило складення констант з результатами множення вихідних величин відібраних факторів на класифікаційні коефіцієнти, одержання двох лінійних виразів для розрахунків і визначення за більшим з цих значень найімовірнішого прогнозу щодо наявності / відсутності АМК у дівчат ПП.

Відповідними виразами є такі рівняння:

$$\text{ВЙ} = \text{ПРГ} \times 1,8138 + \text{PI ма} \times 79,1589 - 52,8306$$

$$\text{НЙ} = \text{ПРГ} \times 3,644 + \text{PI ма} \times 132,555 - 150,605,$$

де ВЙ – висока ймовірність;

НЙ – низька ймовірність;

ПРГ – рівень гормону прогестерону в сироватці крові;

PI ма – пульсаційний індекс у матковій артерії;

× – знак множення.

Якщо $НЙ > ВЙ$, то найбільш імовірним прогнозом є відсутність у пацієнтки кровотечі, в іншому разі ($ВЙ > НЙ$) існує підвищений ризик кровотечі.

Отже, під час аналізу результатів класифікації об'єктів за належністю до певної групи було виявлено параметри зі стандартизованими коефіцієнтами, які мають найбільшу дію на канонічну дискримінантну функцію. Це надає змогу з точністю до 85% передбачити виникнення АМК у дівчат ПП. Крім того, це сприяє оцінюванню механізму патологічного процесу та створенню точного прогнозу виникнення цього патологічного стану, плануванню продуктивних заходів лікування та профілактики.

Приклад № 1. У пацієнтки С. (історія хвороби № 156) значення вихідних величин були такими: рівень ПРГ=3,30 нмоль/л в СК, РІ в МА=1,28.

Якщо підставити вищезазначені показники в рівняння ВЙ та НЙ, одержуємо:

$$ВЙ=3,30 \times 1,8138 + 1,28 \times 79,1589 - 52,8306 = 54,478$$

$$НЙ=3,30 \times 3,644 + 1,28 \times 132,555 - 150,605 = 31,317$$

Оскільки $ВЙ > НЙ$ ($54,478 > 31,317$), то результатом є висока імовірність виникнення АМК у цієї дівчинки ПП.

Приклад № 2. У пацієнтки А. (історія хвороби № 118) значення вихідних величин були такими: рівень ПРГ=8,30 нмоль/л в СК, РІ в МА=2,02.

Якщо підставити вищезазначені показники в рівняння ВЙ та НЙ, одержуємо:

$$ВЙ=8,30 \times 1,8138 + 2,02 \times 79,1589 - 52,8306 = 122,1249$$

$$НЙ=8,30 \times 3,644 + 2,02 \times 132,555 - 150,605 = 147,4013$$

Оскільки $ВЙ < НЙ$ ($122,1249 < 147,4013$), то результатом є низька ймовірність виникнення АМК у цієї дівчинки ПП.

Наведений вище алгоритм може бути втілений в експертній системі за допомогою будь-якої з електронних таблиць, зокрема «Microsoft Excel».

Резюме

У межах виконаного дослідження було виявлено позитивну динаміку щодо нормалізації основних клінічних, лабораторних й інструментальних показників. Частота скарг дівчат значно зменшилася. МЦ був регулярним у 90,7% пацієток. Протягом 6 місяців після запропонованого лікування в підгрупах А виникнення рецидивів АМК становило 2,7 %, тоді як у підгрупах В, де було проведене традиційне лікування, рецидиви мали місце в 10,7% дівчат. Рівень Нb в ОГ підвищився і становив $118,5 \pm 3,5$ г/л. Після проведеної терапії рівень Fe в сироватці крові був $15,5 \pm 2,0$ мкмоль/л. Показники гормонального фону й інструментальних методів дослідження мали тенденцію до наближення до відповідних даних КГ.

У ході проведеного дослідження створено математичну модель прогнозування виникнення АМК у дівчат ПП, яка базується на оцінюванні показників гормонального стану та доплерометричного дослідження. До прогностично значущих параметрів належать рівні ПРГ в СК та РІ у МА.

Модель демонструє чутливість 85% та специфічність 75%. Запропонована математична формула, отримана шляхом дискримінантного аналізу, дає змогу спрогнозувати ризик виникнення АМК у конкретної пацієнтки ПП. Це сприяє своєчасній і коректній профілактиці та лікуванню АМК, знижує ризик розвитку невідкладних станів у дівчат ПП, забезпечує збереження їхнього репродуктивного потенціалу.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1. Плехова ОО, Благовещенський РЄ, Ракитянський Ю. Прогнозування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 Лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025. С. 37-39.

2. Плехова ОО, Благовещенський РЄ, Ракитянський Ю. Лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 Лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025. С. 35-37.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

АМК є дуже поширеною проблемою серед підлітків. Від 6% до 37% візитів дівчат пубертатного періоду до гінеколога пов'язано з менструальною кровотечею, яка може мати легкий або помірний перебіг, уможливаючи амбулаторне лікування. Тяжкі випадки АМК потребують госпіталізації через гіповолемію та/або важку анемію і можуть становити загрозу для життя підлітків. Усе це призводить до страждань і занепокоєння з боку пацієнтки-підлітка та її родини. Виникає необхідність у відповідному обстеженні й лікуванні розладів, які не лише впливають на якість життя, але й становлять загрозу летального результату [199].

Отже, початок менструації – це знакова подія для всіх дівчат ПП. Менструальні цикли, які стають непередбачуваними, з наявністю тривалої та надмірної кількості втраченої крові, певною мірою можуть стосуватися не лише дівчат ПП, але і їхніх батьків або опікунів. Незважаючи на те, що АМК є дуже поширеною гінекологічною скаргою, вони вимагають невідкладної допомоги, певного оцінювання та профілактичного лікування [174].

АМК – це широкий термін, який позначає зміни в регулярності, тривалості або в об'ємі втраченої менструальної крові [86]. АМК, яка спостерігається в дівчат ПП, раніше визначалася як дисфункціональна маткова кровотеча. На сьогодні вважається, що це надмірна, тривала або часта кровотеча маткового походження, не пов'язана з вагітністю, патологією органів малого таза або системними захворюваннями [86].

АМК можуть спричинити різноманітні етіологічні фактори. Найчастіше – це незрілість гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що викликає ановуляторні цикли й інші порушення МЦ, зокрема відносно гіперестрогенемією [245]. Helena Gomes et al. відстоюють думку, що АМК у дівчат ПП – це патологія з багатофакторною етіологією [124].

З огляду на вищевикладене метою роботи стало вдосконалення діагностично-лікувального процесу в дівчат пубертатного періоду з аномальними матковими кровотечами на підставі вивчення нових патогенетичних ланок цього стану.

Для виконання поставлених у роботі завдань проаналізовано результати клінічного, лабораторного й функціонального обстеження 130 дівчат ПП з АМК, які становили основну групу, та 30 здорових дівчат ПП, які звернулися для проходження медичного огляду (група контролю). Пацієнтки ОГ перебували на лікуванні в гінекологічному відділенні МПБ № 1 та хірургічному відділенні № 4 ХОДКЛ № 1. Відповідно до результатів кластерного аналізу, пацієток ОГ було розподілено на підгрупи Л, С, Т залежно від ступеня тяжкості анемії. У пацієток КГ рівень Нв в КАК становив 125 ± 5 г/л. Ступінь тяжкості анемії виставлявся як за рівнем Нв в КАК, так і за скаргами пацієток (слабкість, головний біль, запаморочення, блідість шкіри, зниження успішності в школі) [87]

Згідно з міжнародним консенсусом експертів робочої групи щодо менструальних порушень FIGO, до обстеження пацієток з АМК необхідно включати, крім фізикального, ще й додаткові методи: лабораторну діагностику, клінічне спостереження, визначення коагуляційної здатності, рівня феритину, проведення гормональних тестів, виявлення ендокринопатій, за показаннями та супутньої екстрагенітальної патології [183].

Вивчення даних анамнезу та клінічної характеристики хворих дало змогу з'ясувати особливості перебігу АМК у дівчат пубертатного віку. Так, ці пацієнтки страждали на супутню ЕП, насамперед на захворювання ШКТ, ССС та патологію щитоподібної залози, мали зайву вагу. У 46% дівчат виявлено одночасне поєднання декількох екстрагенітальних захворювань. У матерів дівчат з АМК спостерігався патологічний перебіг вагітності та пологів (у 52% з них – на тлі екстрагенітальної патології). Перебіг вагітності ускладнювався загрозою переривання (41,5%), плацентарною дисфункцією (36,9%), преєклампсією (30,7%). У 12% жінок діагностовано ЗВУР. Пологи

супроводжувалися слабкістю пологової діяльності в 71% жінок, передчасним вилиттям навколоплідних вод у 38% осіб, дистресом плода у 27% пацієнток. У 40% випадків пологи закінчилися оперативно. 41% дівчат з АМК при народженні перенесли асфіксію, 3% – пологову травму. У 23% пацієнток період новонародженості ускладнився гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. На загальне самопочуття дівчат з АМК впливали психотравмувальні ситуації (конфлікти та непорозуміння в сім'ї, стреси в школі, конфлікти з однолітками, розлучення батьків, надмірні навантаження в школі). Неповні сім'ї мало 32,3% дівчат. Аналіз даних гінекологічного анамнезу демонструє, що 20% обстежених з АМК мали статевий дебют та перенесли гінекологічні захворювання. Регулярний МЦ був у 32,3% дівчат, тоді як у 67,7% – нерегулярний. У 70,7% осіб траплялися рецидиви АМК, зокрема в 64,6% – на тлі нерегулярного менструального циклу. Найбільш частими скаргами при зверненні до лікаря-гінеколога в дівчат з АМК були загальна слабкість (80%), біль унизу живота (67,7%) і швидка втомлюваність (60%).

Аналіз даних проведеного дослідження дає змогу стверджувати, що велику роль у розвитку АМК у дівчат пубертатного періоду відіграє преморбідний фон (обтяжений перебіг вагітності та пологів матері, психотравмувальні ситуації, наявність супутньої гінекологічної та екстрагенітальної патології). Розвиток порушень менструального циклу потребує дообстеження дівчат пубертатного віку з АМК для подальшого розроблення прогностичних критеріїв розвитку цієї патології, вироблення персоналізованих терапевтичних методик і попередження розвитку рецидивів АМК.

Під час дослідження всім пацієнткам проведено комплексне загальноклінічне й лабораторно-інструментальне обстеження.

Оцінюючи дані загального огляду, визначали характер статури, масу тіла, зріст з обчисленням індексу маси тіла [39]. Рівень відповідності фізичного розвитку віковим нормативам встановлювали за допомогою лінійних діаграм, розроблених Г. М. Даниленком і співавт. Статевий

розвиток оцінювали за методикою Tanner, яка дає змогу встановити статеву формулу з визначенням рівня розвитку вторинних статевих ознак і характеру МФ. З метою візуального оцінювання крововтрати використовували метод, розроблений Janssen С. А. [163] та рекомендований Американським коледжем акушерів-гінекологів [14]. Під час проведеного дослідження всі дівчата пройшли загальний гінекологічний огляд, трансабдомінальне та/або трансвагінальне УЗД органів малого таза з доплерометричним оцінюванням маткового кровотоку. У зв'язку з наявністю супутньої ЕП дівчат ОГ проконсультували суміжні спеціалісти, було призначено необхідне лікування [6].

За допомогою сучасного високотехнологічного методу протокової цитометрії було оцінено рівень генерації АФК в лейкоцитах й еритроцитах, процеси ериптозу, визначено редокс-потенціал досліджуваних клітин, з'ясовано їхню роль у патогенезі АМКПП.

З метою оцінювання стану ендокринної функції гіпофіза, яєчників і наднирників визначали рівні гонадотропних і стероїдних гормонів у СК: ЛГ, ФСГ, ПРГ, Е2, тестостерону, ПРЛ, К; ГЗСГ залежно від дня МЦ.

Для виключення онкологічного процесу в сироватці крові визначали онкомаркери: СЕА, СА-125.

Стан внутрішніх органів малого таза оцінювали за допомогою ультразвукового та доплерометричного методів дослідження. Під час УЗД обстежували матку, шийку матки, яєчники. Додатково характеризували структуру міометрія, товщину й ехоструктуру ендометрія, фолікулогенез (кількість фолікулів у максимальному ехографічному зрізі, максимальний діаметр доміантного фолікула), визначали наявність об'ємних утворень яєчників, їхні розміри.

За допомогою доплерометричного обстеження проводили кількісне і якісне оцінювання КШК у МА, БА СА міометрія. У цих артеріях обчислювали РІ, який є кутнезалежним показником стан опору кровотоку й інтенсивності кровопостачання за один серцевий цикл.

Методика лікування включала 3 етапи: I етап – гемостатична терапія в період кровотечі, II етап – профілактика рецидиву АМК в найближчі 3 місяці, III етап – етіопатогенетичне коригування розвитку АМК.

На I етапі пацієнтки ОГ отримували негормональний гемостаз: антифібринолітичні препарати (разова доза 10–25 мг/кг що 8 годин (не більше за 3 г на добу) протягом 5 днів) і нестероїдні протизапальні препарати (відповідно до інструкції до препарату).

За даними Т. Ф. Татарчук [33], використання антифібринолітичних препаратів є «золотим стандартом» у проведенні гемостатичної терапії. Механізм дії цих препаратів полягає в специфічному інгібуванні активації плазміногена та його перетворенні на плазмін, що спричиняє подовження тромбінового часу. Антифібринолітичні препарати мають протизапальну й антиалергійну дію.

В ендометрії пацієнток з тяжкими матковими кровотечами підвищується рівень протизапальних простагландинів, а НПЗП блокують циклооксигеназу і тим самим знижують об'єм менструальної крововтрати. Водночас зменшується й виразність дисменореї [16].

Додатково 38 (63%) дівчатам підгрупи Л, 42 (84%) пацієнткам підгрупи С та всім особам з підгрупи Т було застосовано гормональний гемостаз.

Показаннями до проведення гормонального гемостазу були рецидиви АМК, тяжкі форми анемії, відсутність ефекту від проведеної негормональної терапії протягом 7 днів, ознаки гіперпластичного процесу ендометрія, функціональні кісти яєчників за даними УЗД.

Як гормональний гемостаз призначалися КОК з високим умістом етинілестрадіолу (30–50 мкг) [202], причому призначення КОК базувалося на індивідуальному підході до кожної пацієнтки, тобто з дотриманням персоніфікованого підходу до вибору препарату для гормонального гемостазу.

Схема проведення гормонального гемостазу: 1 таблетка 3 рази на добу протягом 7 днів; далі за низхідною схемою що 2–3 дні зменшували прийом препарату на 1 таблетку до 1 таблетки на добу. Загальна тривалість прийому КОК була 21 день.

II етап лікування включав профілактику рецидивів АМК. Пацієнтки отримували терапію з урахуванням типу АМК, який встановлювали за діагностичним алгоритмом, запропонованим Т. Ф. Татарчук – НЛФ, гіпо- та гіперестрогенна ановуляції [33].

Сексуально активним пацієнткам для профілактики рецидивів АМК та з контрацептивною метою, а також дівчатам з ановуляторними гіпоестрогенними АМК призначали монофазні КОК, що містять гестаген з вираженою антипроліферативною активністю. Іншим дівчатам залежно від типу АМК призначали високоселективний гестаген – дидрогестерон.

Пацієнткам з овуляторними АМК на тлі НЛФ призначали дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу з 15-го по 25-й день МЦ, при ановуляторних гіперестрогенних АМК цей препарат призначали по 10 мг 2 рази на добу з 11-го по 25-й день МЦ.

Серед дівчат ОГ овуляторні АМК на тлі НЛФ мала 42 (32,3%) пацієнтка, ановуляторні гіперестрогенні АМК – 30 (23,1%), ановуляторні гіпоестрогенні АМК – 54 (41,5%). У 4 (3,1%) пацієнток на момент виникнення АМК було менархе.

Гормональну терапію призначали на 3 місяці.

Додатково пацієнтки ОГ (підгруп С і Т) перебували під наглядом лікаря-гематолога. Особам з рівнем Нв < 100 г/л призначали препарати заліза. Дівчата віком від 10 до 12 років отримували жувальні таблетки, які містять 357 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозату, що еквівалентно 100 мг заліза, а пацієнтки віком від 13 до 17 років – таблетки, які містять сульфату заліза 247,25 мг, що еквівалентно 80 мг заліза (II), фолієвої кислоти 0,35 мг. Пацієнткам підгрупи Т з рівнем Нв < 70 г/л за життєвими показаннями

вводили еритроцитарну масу [35]. Особам з рівнем Hb>100 г/л рекомендували дієту з продуктів, багатих на Fe.

Дівчатам підгруп С і Т додатково призначали ВМК з умістом цинку й аскорбінової кислоти.

На меті III етапу лікування була нормалізація режиму харчування, стабілізація розпорядку дня, а також спостереження в лікаря-гінеколога, суміжних спеціалістів для лікування та контролю супутньої екстрагенітальної патології.

Залежно від типу АМК дівчатам ОГ з метою нормалізації функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та з лікувально-профілактичною метою одразу після проведеної гормональної терапії пропонували:

1. При НЛФ – рослинний препарат, що містить рідкий екстракт плодів прутняка звичайного (*Agnus Castus*), який регулює дозрівання жовтого тіла в яєчниках та нормалізує рівень статевих гормонів. За рахунок вмісту вітаміну С й ефірних олій має виражений антиоксидантний ефект. Дозування: пацієнткам віком 10–12 років – 3–5 крапель 3 рази на день, 13–17 років – 7–10 крапель 3 рази на день, протягом 30 днів.

2. При гіперестрогенній ановуляції – препарат, що містить високоочищений індол-3-карбінол, який нормалізує метаболізм естрогенів в організмі та перешкоджає розвитку естроген-залежних процесів (антиестрогенна й антипроліферативна активність), впливає на процеси ОС; 0,4 г 2 рази на добу протягом 30 днів.

3. При гіпоестрогенній овуляції – комплексний препарат з умістом інозиту, вітаміну С, глюконату цинку, вітаміну Е, фолієвої кислоти, який регулює рівень статевих гормонів, сприяє захисту клітин від ОС, 4,8 г на добу, протягом 30 днів.

З метою визначення ефективності етіопатогенетичної корекції розвитку типу АМК 65 пацієнток ОГ залежно від типу АМК та методу лікування було додатково розподілено на такі клінічні підгрупи:

- IA клінічна підгрупа – **22 пацієнтки з НЛФ**, які на III етапі лікування додатково отримували рослинний препарат, з умістом рідкого екстракту плодів прутняка звичайного (*Agnus Castus*). Дозування: дівчатам віком 10–12 років – 3–5 крапель 3 рази на день, 13–17 років – 7–10 крапель 3 рази на день протягом 30 днів;

- IB клінічна підгрупа (підгрупа порівняння) – **20 пацієток з НЛФ**, яким додаткову терапію не проводили;

- IIA клінічна підгрупа – **20 пацієток з гіперестрогенною ановуляцією**, які на - III етапі лікування додатково отримували препарат, що містить високоочищений індол-3-карбінол, 0,4 г 2 рази на добу протягом 30 днів;

- IIB клінічна підгрупа (підгрупа порівняння) – **14 пацієток з гіперестрогенною ановуляцією**, яким додаткову терапію не проводили;

- IIIA клінічна підгрупа – **30 пацієток з гіпоестрогенною ановуляцією**, які на III етапі лікування додатково отримували комплексний препарат з умістом інозитулу, вітаміну С, глюконату цинку, вітаміну Е, фолієвої кислоти, 4,8 г на добу, протягом 30 днів;

- IIIB клінічна підгрупа (підгрупа порівняння) – **24 пацієнтки з гіпоестрогенною ановуляцією**, яким додаткову терапію не проводили.

Через 6 місяців після виникнення АМК звертали увагу на самопочуття дівчат, їхні скарги, характеристику МЦ, відсутність рецидивів, показники рівня гормонів, стан внутрішніх статевих органів за даними УЗД.

Дівчат ОГ проконсультували суміжні спеціалісти, за необхідності їм проводилося відповідне лікування супутньої екстрагенітальної патології.

Серед ускладнень АМКПП найчастішим є залізодефіцитна анемія (ЗДА) – складний гематологічний синдром, який характеризується порушенням синтезу Hb, що виникає внаслідок дефіциту заліза. Як зазначено вище, до основної тактики лікування АМК у дівчат ПП належить гемостатична й антианемічна терапії, що необхідно обов'язково враховувати при веденні цієї категорії пацієток [202].

Отже, додатково в сироватці крові дівчат ОГ та КГ визначали концентрацію Fe. Показники рівня сироваткового Fe у дівчат КГ становили медіанне значення 16,4 мкмоль/л, а інтерквартильний розмах – 15,1 ÷ 17,2. У пацієток підгрупи Л інтерквартильний розмах рівня Fe в сироватці крові був 8,5 ÷ 17,5 мкмоль/л, а медіанне значення – 15,0. У підгрупі С отримано такі дані: інтерквартильний розмах – 8,3 ÷ 13,5 мкмоль/л, медіанне значення – 10,5. У підгрупі Т інтерквартильний розмах становив 2,8 ÷ 8,5 мкмоль/л, медіанне значення 7,9. Порівняно з КГ в С групі медіаний рівень Fe в сироватці крові був в 1,5 раза меншим, а в Т групі – удвічі меншим.

Аналіз сучасних наукових досліджень показує, що анемія, особливо середнього та тяжкого ступеня, супроводжується розвитком ОС через порушення транспорту кисню та гіпоксію тканин, які активують лейкоцити й сприяють підвищенню продукції АФК [192]. У свою чергу, розвиток ОС зумовлює зниження активності антиоксидантної системи, що посилює накопичення вільних радикалів у крові [91].

Дослідження середньої інтенсивності флюоресценції DCF у життєздатних лейкоцитах периферичної крові пацієток з АМКПІ не виявило значущих відмінностей у генерації АФК у дівчат КГ та Л підгрупи ОГ. Це доводить, що легкий ступінь анемії не викликає суттєвих змін у метаболізмі лейкоцитів.

Середня інтенсивність флюоресценції DCF у лейкоцитах пацієток підгрупи С ОГ значно підвищувалася порівняно з показниками як з КГ, так і в підгрупі Л (у 2,3 і 2,5 раза відповідно). Це свідчить про посилення генерації АФК у лейкоцитах на тлі більш тяжкого ступеня анемії, що, ймовірно, відображає розвиток ОС.

У пацієток підгрупи Т ОГ виявлено максимально високий рівень генерації АФК у лейкоцитах, що вказує на значне залучення лейкоцитів у патологічний процес, посилення ОС та можливе виснаження антиоксидантних механізмів.

Отже, залучення лейкоцитів до патологічного процесу при АМК, особливо за наявності анемії середнього та важкого ступенів, супроводжувалося інтенсивною генерацією АФК. Це може сприяти розвитку ОС, зниженню антиоксидантного захисту та запуску апоптозу чи некрозу лейкоцитів. Отримані результати підкреслюють важливість своєчасної діагностики і терапії анемії для попередження ушкоджень, асоційованих з ОС.

Результати проведеного дослідження, які демонструють підвищену генерацію АФК лейкоцитами периферичної крові пацієток з АМК та анемією, добре узгоджуються з даними сучасної наукової літератури, що підтверджують значущість ОС в патогенезі гінекологічних і системних розладів.

Отже, наші дослідження доводять, що патогенетичні зміни при АМКПП, супроводжується активацією лейкоцитів і підвищенням рівня АФК, що є індикатором тканинного ушкодження.

У літературі описано механізми, через які ОС у крові пацієток з гіпоксією (що часто розвивається за тяжкої анемії) сприяє розвитку системних уражень й ускладнює регенерацію ендометрія [192]. Такі зміни в лейкоцитах можуть призводити до їх функціонального виснаження та запуску механізмів апоптозу [137]. У проведеному дослідженні було продемонстровано аналогічну тенденцію: значне збільшення генерації АФК у лейкоцитах при анемії середнього та важкого ступенів, що вказує на їхню активну участь у патологічному процесі.

Лейкоцити є важливими джерелами АФК у крові, і їхня активація може бути відповіддю на ті зміни, що виникають у тканинах матки. У науковій літературі підкреслюється, що в разі хронічної крововтрати або анемії лейкоцити активуються як компенсаторний механізм для відновлення пошкоджених тканин, але водночас їхня надмірна активація може призводити до ушкодження клітинних мембран і посилення ОС [90]. У виконаному дослідженні це підтверджено, оскільки виявлені рівні

генерації АФК корелюють з тяжкістю анемії та вказують на участь лейкоцитів у патологічному процесі.

Отримані результати підтверджують значну роль ОС та залучення лейкоцитів у патогенез АМК, особливо за умов анемії середнього та тяжкого ступеня. Це підкреслює необхідність вивчення систем антиоксидантного захисту для розроблення нових підходів до лікування пацієток ПП з АМК.

Результати дослідження інтенсивності процесів ериптозу в дівчат ПП з АМК демонструють значну залежність цих процесів від ступеня анемії. У пацієток підгрупи Л ОГ спостерігалось незначне збільшення кількості анексин V-позитивних еритроцитів (до 6,0%), що в 5 разів перевищує показник КГ. СІФ анексин V-FITC в еритроцитах у дівчат підгрупи Л ОГ також зросла на 142%, що свідчить про активацію ериптозу, але незначну. Це узгоджується з відсутністю суттєвого збільшення генерації АФК на цьому етапі, що, ймовірно, є результатом активації компенсаторних механізмів, включно з антиоксидантною системою.

Кількість анексин V-позитивних еритроцитів у дівчат підгрупи С ОГ значно збільшилася (до 9,5%), перевищуючи показник КГ у 7,9 раза. СІФ анексин V-FITC зросла на 296,5% порівняно з КГ, що свідчить про значне порушення редокс-гомеостазу. Ці результати підтверджують зв'язок між ОС, збільшеною генерацією АФК і розвитком ериптозу.

Максимальні показники ериптозу спостерігалися в підгрупі Т ОГ з анемією тяжкого ступеня: кількість анексин V-позитивних еритроцитів досягала 16,7%, що в 13,9 раза перевищує це значення в КГ. СІФ анексин V-FITC зросла на 380,5% порівняно з КГ, що вказує на активну деградацію еритроцитів через ОС. Незначне зниження в цій групі показників порівняно з підгрупою С ОГ (на 31,1%) може свідчити про виснаження резервів еритроцитів або розвиток їхніх незворотних ушкоджень.

Активація ериптозу через екстерналізацію ФС є типовим наслідком ОС в еритроцитах. Генерування АФК індукує каскад змін, включно з активацією іонних каналів, порушенням мембранного потенціалу та зовнішньою

локалізацією ФС [107]. Отримані під час дослідження результати підтверджують, що інтенсивність ериптозу в пацієток ПП з АМК та анемією корелює з підвищенням рівня ОС.

Al Balushi H., et al. повідомляють, що тяжка анемія супроводжується більш значними порушеннями редокс-гомеостазу й інтенсифікацією ериптозу [49]. У цьому дослідженні такі дані підтверджуються збільшенням кількості анексин V-позитивних еритроцитів і середньої інтенсивності флуоресценції FITC у підгрупах С і Т ОГ.

На ранніх стадіях анемії (легкий ступінь) активація антиоксидантних систем може стримувати надмірне генерування АФК і частково компенсувати пошкодження еритроцитів [55]. Це узгоджується з отриманими в роботі даними, де інтенсивність ериптозу в підгрупі Л ОГ залишалася помірною.

Згідно з даними проаналізованої літератури, надмірний ериптоз призводить до втрати функціональної здатності еритроцитів, посилюючи гіпоксичні стани та погіршуючи загальний перебіг анемії [192]. У нашому дослідженні значні показники ериптозу в дівчат підгруп С та Т ОГ підтверджують наявність цих ускладнень.

Отже, результати дослідження узгоджуються із сучасними науковими даними, що демонструють зв'язок між ОС й інтенсивністю ериптозу в еритроцитах. Визначення анексин V-позитивних еритроцитів і середньої інтенсивності флуоресценції FITC є важливими показниками ериптозу, які можуть бути використані для оцінювання тяжкості анемії та ОС. Антиоксидантна терапія може бути доцільною для пацієток з анемією середнього і важкого ступеня з метою мінімізування ушкоджень еритроцитів і поліпшення функціональних показників крові.

Оцінювання результатів дослідження TLR4-рецепторів на лейкоцитах у пацієток ПП з АМК демонструє значну залежність експресії TLR4 від

ступеня тяжкості анемії. Ці дані дають змогу краще зрозуміти патогенетичні механізми активації імунної відповіді за участю TLR4.

У пацієнок підгрупи Л ОГ інтенсивність експресії TLR4 підвищувалася на 108,2% порівняно з КГ. Це свідчить про помірну активацію рецепторів у відповідь на внутрішньоклітинні або екзогенні ліганди, що пов'язано з початковими етапами патологічного процесу.

У підгрупі С ОГ експресія TLR4 на лейкоцитах перевищувала значення КГ у 7,06 раз. Це відображає більш інтенсивний патологічний процес, імовірно, зумовлений накопиченням ендотоксинів або посиленням продукції прозапальних цитокінів.

У пацієнок підгрупи Т ОГ показник експресії TLR4 був максимальним, перевищуючи аналогічне значення КГ у 12,76 раз.

Отже, отримані результати свідчать про те, що рівень експресії TLR4 на лейкоцитах прямо корелює зі ступенем тяжкості анемії. Це підкреслює важливість цих рецепторів у регулюванні імунної відповіді та впливу на патологічні зміни.

Відомо, що TLR4 є ключовим регулятором уродженого імунітету, активуючи шляхи через білки-адаптери MyD88 і TRIF. У літературі зазначається, що активація NF- κ B та AP-1 через TLR4 сприяє підвищенню рівнів прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 β та IL-6. Це підтверджує роль цих рецепторів у розвитку патологічних станів і погіршенні самопочуття пацієнок [257].

Згідно з дослідженнями Cotton S та ін., статеві гормони, зокрема тестостерон, можуть пригнічувати експресію TLR4, тоді як естрогени мають стимулювальний ефект. Це пояснює підвищення експресії TLR4 у підлітків жіночої статі з АМК, де наявний гормональний дисбаланс може посилювати імунну активацію [97].

За даними літературних джерел, гіпоксія, характерна для анемії середнього та тяжкого ступеня, може активувати TLR4 шляхом взаємодії з ендогенними лігандами, такими як мітохондріальні білки або залишки

зруйнованих клітин. [247, 231]. Це підтверджується отриманими в ході дослідження даними, які показують значну активацію TLR4 за тяжкої анемії.

Отже, згідно з науковими джерелами, активація TLR4 може сприяти прогресуванню анемії через посилення процесів, які підвищують продукування АФК й ериптоз. Це узгоджується з нашими висновками про зв'язок між підвищеною експресією TLR4 та погіршенням стану пацієнток.

Результати дослідження демонструють підвищення експресії TLR4 на CD14⁺-клітинах у пацієнток підгрупи Л ОГ на 66,4% порівняно з КГ. Це свідчить про активацію рецепторного комплексу TLR4/CD14 у відповідь на токсичні речовини, наявність яких може бути спричинено порушеннями тканинного гомеостазу при АМК.

У підгрупі С ОГ експресія CD14⁺ на моноцитах збільшилася на 133,6% прогресуванням анемії.

Максимальне підвищення експресії CD14⁺ на моноцитах спостерігалось в пацієнток з анемією тяжкого ступеня (підгрупа Т), перевищуючи значення цього показника у КГ на 265,7%. Порівняно з підгрупами Л і С рівень експресії був вищим на 119,7% і 56,6% відповідно. Це свідчить про критичне порушення імунного балансу й активацію фагоцитарної системи.

Підвищення експресії CD14⁺ прямо корелювало зі ступенем тяжкості анемії, що вказує на активацію вродженого імунітету у відповідь на системні зміни при АМК.

Відомо, що CD14⁺ є ключовим компонентом рецепторного комплексу TLR4 і відіграє важливу роль у розпізнаванні токсичних речовин й активації фагоцитозу. У літературі зазначено, що низькі рівні ендотоксинів активують CD14⁺ клітини, тоді як високі дози можуть пригнічувати їхні функції [254]. Ці дані збігаються з результатами, отриманими в дисертаційній роботі, де підвищення експресії CD14⁺ супроводжувалося прогресуючою тяжкістю анемії.

Відомо, що CD14⁺ бере участь у розпізнаванні апоптотичних клітин і стимулює їх фагоцитоз без активації запальних відповідей [115]. У проведеному дослідженні визначено, що підвищення експресії CD14⁺ може бути пов'язане зі збільшенням процесів апоптозу клітин у пацієнток з АМК, що також відповідає даним літератури.

У літературі описано, що підвищення експресії CD14⁺ на моноцитах асоціюється із системним запаленням, продукуванням прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-1 β) і посиленням ОС. Комплекс CD14/TLR4 запускає каскад сигнальних шляхів, які залучають MyD88 та TRIF, активуючи транскрипційні фактори (NF- κ B, AP-1) і продукування прозапальних медіаторів. [130]. Наші результати підтверджують ці механізми, демонструючи, що активація CD14⁺-моноцитів асоціюється з підвищенням експресії TLR4 на поверхні клітин та підвищенням ступеня тяжкості анемії.

Отримані результати відповідають сучасним уявленням про роль CD14⁺ у патологічних процесах, що підтверджує його значущість у патогенезі АМК й анемії. Підвищення експресії CD14⁺ на моноцитах вказує на активну участь цих клітин у розвитку ОС, що може бути використано як маркер для діагностики тяжкості стану пацієнток.

Отже, отримані результати досліджень свідчать про те, що в пацієнток ПП з АМК й анемією різного ступеня тяжкості прогресує порушення редокс-гомеостазу, яке проявляється підвищеною генерацією АФК у лейкоцитах й еритроцитах периферичної крові. Збільшення рівня ОС сприяє активації еритроптозу, передчасному старінню еритроцитів і розвитку гіпоксичних станів. Водночас спостерігається значне підвищення експресії TLR4 на поверхні CD14⁺-моноцитів, що посилює продукування прозапальних цитокінів.

Виявлений взаємозв'язок між інтенсивністю ОС, рівнем експресії CD14⁺/TLR4 рецепторного комплексу та ступенем тяжкості анемії вказує на системний характер патологічних процесів. Це підкреслює важливість

подальшого вивчення механізмів, які поєднують ОС й імунну активацію, для розроблення патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів.

У СК дівчат ОГ та КГ визначали гормони гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниково-наднирникової системи. У виникненні АМК задіяні багатогранні механізми людського організму. Так, деякі дослідники вважають, що в основі патофізіологічних механізмів, які призводять до АМК, – відсутність достатньої відповіді ЛГ. Це зумовлює підвищення рівня естрогенів у середині МЦ через загальну незрілість осі гіпоталамус – гіпофіз – яєчник, що вважається однією з причин АМК, а саме ановуляторної АМК. Тож овуляція не відбувається, фолікули яєчників піддаються атрезії, а ендометрій – постійному стимулюванню естрогеном і стає гіперплазованим, жовте тіло не розвивається через відсутність продукування ПРГ. Отже, ендометрію не вистачає стабілізуючого ефекту прогестерону, тому він не відшаровується [33]. Як наслідок, рівень естрогенів залишається високим, з боку ендометрія спостерігається гіперпроліферація та його нерегулярне відшарування; усе це призводить до надмірної кровотечі. Крововтрата в здорових дівчат-підлітків рідко буває критичною, але в деяких окремих випадках може призвести і до виникнення анемії тяжкого ступеня [86].

Вважається, що чим раніше починається менархе, тим швидше нормалізується овуляція [86]. Незважаючи на те, що ановуляція розглядається як найбільш імовірна причина АМК, не треба нехтувати й іншими причинами за системою класифікації PALM-COEIN [181].

У пацієток ОГ рівень ЛГ у сироватці крові демонстрував варіабельність залежно від клінічної підгрупи, з найвищими показниками в пацієток підгрупи Т, що значно перевищували рівень ЛГ у КГ. Отримані дані свідчать про можливі порушення гіпофізарно-гонадної регуляції, які більш виражені у дівчат підгрупи Т (ККУ, КМУ, $p < 0,05$).

Рівень ФСГ у СК пацієток ОГ був підвищеним у всіх клінічних підгрупах порівняно з КГ, що може свідчити про порушення регуляції гонадотропної функції гіпофіза. Найвищий рівень ФСГ відзначено у дівчат

підгрупи С, де він перевищував показники контрольної групи в 1,3 раза (ККУ, КМУ, $p < 0,05$), що може вказувати на більш виражені дисфункції репродуктивної системи в цій підгрупі.

Причинами АМК можуть бути різні порушення в організмі й екстрагенітальні захворювання. До найбільш поширених порушень належить гормональний дисбаланс [157]. Залежно від рівня естрадіолу в плазмі крові розрізняють кілька видів АМК ПП: гіпоестрогенні, нормоестрогенні, гіперестрогенні [183]. Так, в ОГ нормальний рівень E2 спостерігався у 42 (32,3%) пацієток, підвищений – у 34 (26,2%) осіб, знижений – у 54 (41,5%) дівчат.

Рівень E2 в СК пацієток ОГ був значно підвищеним у всіх клінічних підгрупах порівняно з КГ, що може свідчити про порушення ендокринного гомеостазу. Найвищий рівень E2 відзначено в дівчат підгрупи С, де він перевищував показник КГ у 4,97 раза (ККУ, КМУ, $p < 0,05$). У підгрупах Т і Л рівень естрадіолу також був підвищеним — у 2,97 та 1,77 раза відповідно, що може вказувати на різний ступінь дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи в цих підгрупах.

У пацієток ОГ спостерігалось статистично значуще зниження рівня ПРГ порівняно з КГ (КМУ, $p < 0,05$), що може свідчити про недостатність лютеїнової фази або порушення регуляції оваріально-менструального циклу. Найнижчі показники зафіксовано у підгрупі Л, де рівень прогестерону був у 4,19 раза нижчим за контрольні значення. У підгрупах С і Т цей показник також був суттєво зниженим — у 2,51 та 2,61 раза відповідно. Загалом, у 76,9% пацієток ОГ рівень ПРГ був нижчим за вікову норму, що може вказувати на порушення функціонування яєчників.

На сьогодні загальновідомо, що ПРЛ бере активну участь у регулюванні жіночої репродуктивної системи на всіх етапах індивідуального розвитку. Це гормон гіпофіза з багатогранною дією. На думку, Диннік В.О. та співавт., у патогенезі АМКПП суттєву роль відіграє порушення вмісту ПРЛ та його взаємодія з тропними (ЛГ, ФСГ)

і стероїдними гормонами. Автори довели зв'язок між рівнем ПРЛ і вмістом Т, а це підтверджує той факт, що підвищення рівня ПРЛ стимулює утворення андрогенів. ПРЛ діє на співвідношення естрогенних гормонів, збільшуючи внесок останніх [10].

У СК обстежених пацієнок виявлено статистично значуще підвищення рівня ПРЛ порівняно з КГ (КМУ, $p < 0,05$), що може свідчити про гіперпролактинемію та її можливий вплив на репродуктивну функцію. Найвищі показники зафіксовано в підгрупі С, де рівень ПРЛ перевищував контрольні значення в 1,6 раза. У підгрупах Т і Л цей показник також був підвищеним у 1,33 і 1,05 раза відповідно.

Отже, підвищений рівень ПРЛ мав місце в 90 (69,2%) дівчат ОГ, тоді як у 40 (30,8%) – відповідав віковим межам

Найвище значення рівня тестостерону загального в СК пацієнок ОГ було зафіксовано в підгрупі С, де медіанне значення перевищувало контрольне в 3,16 раза. У підгрупах Л і Т рівень тестостерону загального був підвищений порівняно з КГ в 1,70 і 1,78 раза відповідно. Найнижчі показники спостерігалися в КГ, де медіанне значення було значно нижчим за рівень тестостерону загального в групах пацієнок з АМК.

Диннік В. О. підкреслила значення гомонів, серед яких були ГЗСГ та К, у розвитку АМКПП, зауваживши, що одними з найвагоміших ланок патогенезу є дискоординація гонадотропної функції та зміни з боку загального стероїдного фону [10].

Однак між підгрупами ОГ спостерігалися відмінності. Найнижчий рівень ГЗСГ відзначено в підгрупі Л, де він був зниженим в 1,39 раза відносно контрольних показників. У підгрупах С і Т рівень цього білка також був нижчим за контрольні значення, хоч відмінності були менш вираженими. Ці зміни можуть відображати особливості гормонального статусу та механізмів регуляції андрогенів у різних клінічних варіантах перебігу АМКПП.

К. В. Федосюк (2021) виявив достовірні зміни концентрації E2, ПРГ, ФСГ та ЛГ у сироватці крові, зростання рівня ПРЛ і К в жінок репродуктивного віку з АМК в умовах хронічного стресу, а також відсутність достовірних змін вмісту Т у фолікулярну фазу МЦ цих пацієнток [37]. Однак у доступній нам науковій літературі ми не знайшли даних щодо рівнів К–стресового гормону – у дівчат ПП з АМК, актуальність дослідження якого зумовлена, зокрема, стресорними факторами війни в Україні, школі та сім'ї, виявленими під час опитування наших пацієнток (див. розділ 2).

Рівень К у СК пацієнток ОГ достовірно відрізнявся від показників КГ та між підгрупами (ККУ, $p < 0,05$). Найвищі значення спостерігалися в підгрупі С, де рівень К перевищував показники КГ в 1,3 раза. У підгрупі Т цей показник був дещо нижчим, але перевищував рівень КГ в 1,26 раза. Натомість у підгрупі Л відзначалося найбільше зниження рівня К — в 1,67 раза порівняно з КГ (КМУ, $p < 0,05$).

Серед великої кількості причин виникнення АМКПП, патології щитоподібної залози також відводиться велика роль [1].

Підвищення рівня ТТГ у СК дівчат ОГ порівняно з КГ в усіх підгрупах, яке було виявлено у межах цього дослідження, свідчить про можливі зміни у функціонуванні гіпофізарно-тиреоїдної системи. Найбільш виражене зростання рівня ТТГ спостерігалось в підгрупі Л (в 1,85 раза вище за КГ), що може вказувати на компенсаторну реакцію або субклінічний гіпотиреоз. У підгрупі Т рівень ТТГ також суттєво підвищений (в 1,67 раза), що може свідчити про подібні процеси. Менш виражене підвищення в підгрупі С (в 1,21 раза) може вказувати на більш збалансований стан тиреоїдної регуляції.

Зниження рівня Т3 у підгрупах Л і Т ОГ порівняно з КГ (в 1,11 та 1,13 раза відповідно), яке ми виявили під час досліджень, може свідчити про певні порушення в метаболізмі тиреоїдних гормонів або їх периферичному перетворенні. Водночас у підгрупі С рівень Т3 був наближеним до контрольних значень, що може вказувати на збережену функціональну активність щитоподібної залози в цієї групи пацієнток.

Виявлене в дослідженні зниження рівня Т4 у всіх підгрупах ОГ порівняно з КГ, особливо виражене в Т підгрупі (в 1,14 раза нижче), свідчить про наявність порушень у функціонуванні щитоподібної залози. Гіпофункцію цього органа було виявлено в 70,7% дівчат ПП ОГ, що може вказувати на знижене продукування тироксину або порушення його перетворення на активну форму. Отримані результати підкреслюють важливість подальшого моніторингу тиреоїдного статусу в цих пацієток для уточнення механізмів розвитку таких змін і можливих клінічних наслідків.

Порушення в роботі репродуктивної системи в дівчат ПП з метаболічним синдромом проявляються підвищенням частоти розладів МЦ у 21–33% випадків, зокрема маткові кровотечі виникають у 48,3% випадків. Своєчасні діагностика та коригування метаболічних і менструальних порушень можуть мати вагомий ефект не лише на прогнозування наслідків метаболічного синдрому, але й на формування МЦ, на соматичне здоров'я дівчат ПП в цілому [31]. Тому можна вважати, що робота лептину пов'язана з регулюванням функції репродуктивної системи.

Вивчення рівня лептину в СК пацієток ОГ продемонструвало значне його підвищення порівняно з показниками КГ. Найвищі значення рівня лептину спостерігалися в підгрупах Л і Т ОГ, де медіанні значення були вищими за контрольні. У підгрупі Л рівень лептину перевищував контрольні показники в 1,3 раза, а в підгрупі С – в 1,5 раза, що свідчить про статистично значуще підвищення цього гормону. Підвищений рівень лептину був виявлений у 31 (47,69%) пацієтки ОГ.

Деякі автори вважають, що структурні причини АМК виникають у підлітків надзвичайно рідко, однак при цьому ультразвукове дослідження органів малого таза є інформативним, оскільки воно надає дані щодо об'єму матки та товщини ендометрія і може допомогти вибрати найкращий варіант лікування [86]

Розмаїття гінекологічних патологій може проявлятися АМК. Діагностична візуалізація за допомогою УЗ-сканерів необхідна для

визначення основної етіології АМК та умов їх розвитку. АМК становлять потенційний безпосередній ризик для життя пацієток, і тому визначення можливості консервативного лікування додатковими методами дослідження є сьогодні необхідним й актуальним. УЗД забезпечує швидку та точну діагностику, а співпраця з клініцистами суміжних спеціальностей – коректне ведення та лікування цієї категорії пацієток [245, 242].

Трансабдомінальне УЗД є методом вибору при дослідженні стану внутрішніх статевих органів у дівчат ПП до першого статевого акту. При проведенні УЗД необхідно оцінити розміри матки, ендометрія, яєчників [57]. Vumbulienė Z et al. вважає, що для АМК характерним є збільшення розмірів матки за рахунок гіперпластичного процесу ендометрія [86].

Відомо, що розмір матки залежить від рівня естрогену в сироватці крові, змінюючись протягом усього життя жінки від народження до менопаузи. У новонароджених завдяки естрогеновому впливу матері матка за своїми розмірами більша, ніж у дівчат ПП. У період статевого дозрівання під впливом естрогенів, рівень яких починає збільшуватися, матка росте, а після початку менопаузи її розміри повільно зменшуються [додавить из списка про УЗД].

Отже, ехографічне оцінювання стану органів малого таза дівчат ПП, що брали участь у дослідженні, проводилася в I (5–7-й день менструального циклу) та II фазу менструального циклу (19–21-й день менструального циклу) або в момент кровотечі. Результати ехографії демонструють, що в дівчат КГ розміри матки відповідали фізіологічним нормам. Порожнина матки в цієї групи обстежених була без додаткових включень. Середнє М-ехо оцінювалося в I фазу МЦ. Виявлено, що медіанне значення товщини ендометрія було 6,15. Ендометрій характеризувався рівними чіткими контурами, підвищеною ехощільністю.

Оцінювання розмірів матки демонструє збільшення ДМ в дівчат ОГ. Найбільшу ДМ виявлено в дівчат ПП з АМК в підгрупі С. Так, медіанне значення цього показника перевищувало КГ в 1,2 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

Оцінювання ШМ дало змогу встановити відсутність статистично значущої відмінності між підгрупами та КГ. В ОГ ТМ була більшою за показник КГ. Найбільші розміри ТМ виявлено в підгрупах С і Т (перевищували медіанне значення КГ в 1,6 раза), а також у підгрупі Л – в 1,5 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

У 87,7% дівчат ОГ було виявлено ехографічні зміни структури ендометрія. УЗД показало, що у 12,3% дівчат ОГ ендометрій не мав патологічних змін у своїй структурі, а його товщина була в межах норми, відповідно до фази менструального циклу.

Під впливом Е2 відбувається поступове наростання ендометрія. Так, при ановуляторному циклі рівень Е2 збільшується в І половину МЦ, як і є в нормі, але при цьому не виходить яйцеклітина і не утворюється жовте тіло, а значить не секретується ПРГ. Ендометрій продовжує наростати та нерегулярно відторгатися. Цей процес стимулюється Е2, а ендометрій проліферує та спричиняє його неповне відторгнення. Не відбувається фізіологічна інволюція артерій, вони кровоточать [104]. Так виникають патологічні зміни ТЕ.

В ОГ виявлено значне збільшення ТЕ. Так, у підгрупі Л ТЕ перевищувала медіанне значення КГ в 1,7 раза, у підгрупі С – в 1,8 раза, у підгрупі Т – у 2,4 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

Отже, у дівчат ОГ мало місце аномальне потовщення ендометрія, структура якого була неоднорідною, з ділянками зниженої та підвищеної ехощільності.

Привертає увагу збільшення ОМ в пацієток підгруп С та Т. Імовірно, це пов'язано із збільшенням ТЕ, що підтверджується даними проспективного дослідження Vumbuliene Z et al.: об'єм матки в дівчат ПП, які страждали на АМК, був більшим, ніж у здорових дівчат. І чим товщим був ендометрій, тим більшою за розмірами була матка [86].

Медіанне значення ОМ в підгрупі С перевищувало цей показник КГ в 1,1 раза, а в підгрупі Т – в 1,2 раза. Водночас верхній кuartиль перевищував показник КГ в підгрупі С в 1,2 раза, а в підгрупі Т – в 1,3 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

Під час доплерометричного обстеження було виявлено особливості маткового кровотоку в дівчат ПП з АМК, який характеризувався достовірним зниженням РІ в досліджуваних судинах (ККУ, КМУ, $p < 0,01$), що свідчило про зниження їхнього тонусу.

При дослідженні кровотоку в МА, найнижчий РІ зареєстровано в підгрупі Т – в 1,7 раза нижче за показники КГ. У підгрупах Л та С РІ був нижчим за контроль в 1,4 та 1,6 раза відповідно, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

Виявлено статистично значущу кореляційну залежність між рівнем кортизолу та РІ в МА ($R=0,47$, $p < 0,05$).

Оцінювання кровообігу в БА дало змогу встановити статистично значуще зниження рівня РІ в БА (найнижче в підгрупі Т) порівняно з показниками КГ: у підгрупі Л – в 1,1 раза, у підгрупі С – в 1,2 раза, у підгрупі Т – в 1,3 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$)

Характеризуючи кровообіг в СА, можемо також відзначити зниження периферичного опору судин в С та Т підгрупах за рахунок зниження РІ в ОГ порівняно з КГ. У підгрупі С РІ був знижений в 1,09 раза, у підгрупі Т – в 1,15 раза, (ККУ, КМУ, $p < 0,01$).

Виявлено статистично значущу кореляційну залежність між рівнем лептину та РІ в СА ($R=0,49$, $p < 0,05$).

Найбільші зміни щодо зниження РІ в судинах матки мали місце в підгрупі Т в МА та БА.

При проведенні ехографічного оцінювання структури яєчників особливу увагу звертали на наявність додаткових включень.

У дівчат КГ яєчники мали мигдалеподібну форму з гладенькою та однорідною поверхнею, розмірами $4,0 \pm 1,5$ см. У яєчниках візуалізувалося від

5 до 7 антральних фолікулів, а діаметр жовтого тіла становив $22,5 \pm 2,5$ мм у діаметрі.

У дівчат ОГ було виявлено такі ехографічні зміни яєчників: у 38,5% пацієток – фолікулярна кіста, у 32,3% – полікістоз яєчників, у 16,9% – кіста жовтого тіла. У 12,3% дівчат при проведенні УЗД змін з боку яєчників не виявлено.

Виявлені під час УЗ-дослідження фолікулярні кісти характеризувалися наявністю анехогенного утворення розмірами $4,5 \pm 1,5$ см, з тонкою гладенькою стінкою, товщиною 2 ± 1 мм. Порожнина кісти не містила додаткових включень. Її форма була круглястою або овальною, по периферії візуалізувалася тканина яєчника. Правобічні кісти траплялися частіше, ніж лівобічні: 68% проти 32% випадків відповідно. Кіста жовтого тіла становила анехогенне утворення з лінійними гіпоехогенними включеннями або геморогічним вмістом у вигляді гіпо- та гіперехогенної заважки. Розміри кісти були $4,1 \pm 1,9$ см. Одночасно було виявлено як правобічні, так і лівобічні кісти жовтого тіла, зокрема, справа – у 54,5% пацієток, зліва – у 45,5% осіб.

У 32,3% пацієток ОГ яєчники були збільшені в розмірах до $4,5 \pm 0,5$ см і мали полікістозну структуру. Основними УЗ-критеріями полікістозних яєчників є відсутність домінантного фолікула понад 10 мм, візуалізація 12 або більше фолікулів різного діаметра (2–9 мм), збільшення розмірів яєчника, наявність гіперехогенної та потовщеної капсули яєчника ($0,5 \pm 0,2$ см).

Усім дівчатам ОГ з додатковими утвореннями в яєчниках з метою виключення злоякісного процесу було призначено дослідження на онкомаркери: СА-125, СЕА.

Як відомо, АМК у дівчат ПП можуть бути симптомом різноманітних гінекологічних порушень і захворювань, включаючи гормональний дисбаланс, ендометріоз або навіть пухлинні процеси [46]. З огляду на це важливо провести всебічну діагностику для виявлення основної причини кровотеч. Одним з ключових аспектів оцінювання є використання онкомаркерів, зокрема СА-125, СЕА, визначення яких має велику

діагностичну цінність для дівчат з АМКПП [211]. Визначення цих біомаркерів у сироватці крові дівчат ПП може не лише допомогти в ранньому виявленні можливих патологій, але й забезпечити більш точну корекцію та лікування цих станів.

Зміни звичного способу життя, стреси й ожиріння призвели до зростання захворюваності на РЕ, поширеним проявом якого є АМК [166, 77]. СА-125 вважається диференціальним маркером карциноми ендометрія та АМК, яка є поширеним проявом цього захворювання. Дослідження Khashchenko E.P. зі співавторами показали, що в підлітків з АМК на тлі ендометріозу, крім підвищення вмісту ЛГ, Е2 та ПРЛ, зростає вміст канцерогенного антигена СА-125. Цікаво, що секреція ПРЛ впливає на достовірність СА-125 для діагностики РЕ на ранніх стадіях [211].

Інші автори для виявлення РЕ та пов'язаних з ним особливостей високого ризику вказують на діагностичну цінність визначення СА-125 в комплексі з іншими раковими антигенами [74].

Як зазначено в дослідженні Sasanpour P. et al., дуже високий рівень РЕА пов'язаний з метастазами раку та гіршим прогнозом для багатьох пухлин [211]. Порівняльний аналіз рівня онкомаркерів у пацієток з РЕ та в осіб з АМК показав, що рівень пухлинних маркерів, включаючи СЕА і СА-125, у пацієток з РЕ був вищим, ніж в осіб з АМК, однак різниця в рівні СЕА була статистично значущою між двома групами дослідження. [237]. Автори дослідження вказують на вагому роль СЕА в моніторингу пацієток з РЕ. В одному з досліджень було продемонстровано, що рівні СА-125 та СЕА, а також ПРЛ були дещо вищими в пацієток з РЕ порівняно з обстеженими з АМК [152].

Отже, аналіз наукової літератури продемонстрував, що підвищені рівні СА-125 асоціюються з ендометріозом і новоутвореннями в області таза, тоді як СЕА може вказувати на більш серйозні патології, включаючи рак яєчників. Регулярний моніторинг цих маркерів дає змогу виявляти патологічні зміни на ранніх стадіях, що сприяє своєчасному діагностуванню

та коригуванню захворювань. Крім того, комплексний підхід до оцінювання онкомаркерів є важливим інструментом в управлінні АМК, що забезпечує краще розуміння потенційних причин їх виникнення.

Дані щодо рівня онкомаркерів у сироватці крові дітей і підлітків відсутні, тому ми розраховали медіанне значення та розмах варіацій цих показників залежно від підгрупи. У сироватці крові дорослої жінки рівень Са-125 не повинен перевищувати 35 ОД/мл, а рівень СЕА – 5,0 нг/мл. Отже, рівень СА-125 та СЕА не перевищував пограничних значень для дорослих жінок.

Оскільки інструментальні методи обстеження пацієнток з АМК (ультразвук, комп'ютерна томографія та ін.) пов'язані з багатьма обмеженнями, актуальним на сьогодні є пошук інших методів, швидких і високоінформативних. Залишається актуальною також проблема пошуку біомаркерів-кандидатів, які б мали значущу діагностичну цінність при АМК у дівчат ПП. З огляду на хронічний характер захворювання та суттєвий вплив на репродуктивну функцію, оваріальний резерв, соціально-психологічний статус і якість життя юних пацієнток, пріоритетним завданням сучасної гінекології є максимально раннє виявлення в них захворювання й своєчасний початок патогенетичної терапії.

Лікування АМК потребує різноманітних підходів, які залежать від етіологічних факторів, що є причиною виникнення кровотеч, та від ступеня тяжкості анемії. Основні етапи лікування – це призначення КОК і НПЗП з метою знеболювання. Залежно від рівня гемоглобіну та кількості заліза в організмі дівчат ПП призначається антианемічна терапія [51, 174].

На думку Miller K et al., найкращий профілактичний засіб – це навчання пацієнтки та осіб, які доглядають за нею, моніторингу МЦ та принципів надання невідкладної допомоги [174].

Лікарі-клініцисти, до яких звертаються дівчата ПП з АМК, повинні ретельно зібрати анамнез і провести обстеження, за необхідності проконсультувати в суміжних спеціалістів, оскільки АМК – це діагноз, що

потребує розгорнутої диференційної діагностики. Встановлення діагнозу АМК вимагає виключення таких станів, як вагітність, зміни з боку згортальної системи крові, ендокринні порушення, доброякісні та злоякісні новоутворення, інфекції внутрішніх і зовнішніх статевих органів, травми, прийом медикаментів, системні захворювання.

Отже, дівчат ПП з АМК спостерігали протягом 6 місяців. Ефективність етапів лікування визначали шляхом оцінювання скарг пацієнок, характеристики МЦ, відсутності рецидивів, за рівнем гормонів і станом внутрішніх статевих органів за даними УЗД.

Після проведеного етапного лікування дівчата ОГ висували значно менше скарг порівняно з моментом госпіталізації. Загальна слабкість турбувала 7,7% пацієнок ОГ, насамперед у підгрупах ІІА і ІІВ. Біль унизу живота виникав у 4,6% пацієнок ОГ (підгрупи ІА, ІВ та ІІВ) напередодні місячних та в перші 2–3 дні циклу. Запаморочення не турбувало жодну з пацієнок. Швидка втомлюваність спостерігалася в 7,7% осіб з ОГ, причому найчастіше в дівчат ІІВ підгрупи. Головний біль мав місце в 4,6% дівчат ОГ (підгрупи ІВ, ІІА, ІІВ). Підвищена дратівливість була в 6,1% осіб з підгруп ІВ, ІІА, ІІВ. Плаксивість мала місце в 1,5% пацієнок ІІВ. Загальну слабкість, швидку втомлюваність та головний біль дівчата пов'язували з надмірним навантаженням у закладах загальної середньої освіти. Дратівливість і плаксивість батьки обстежених пацієнок пояснювали характерологічними особливостями дівчат.

Характеризуючи МЦ після проведеного лікування, можемо стверджувати, що в 90,7% пацієнок ОГ МЦ був регулярним, а в 9,2% – нерегулярним, зокрема у 2 осіб з ІВ та ІІВ підгруп <22 днів, а в 4 з ІВ, ІІА, ІІВ та ІІВ підгруп – >35 днів.

До проведеного лікування 70,7% пацієнтки ПП ОГ страждали на рецидиви АМК, кількість яких становила від 1 до 4. Після лікування рецидиви мали місце в 12,3% дівчат ОГ, причому серед пацієнок, які пройшли традиційне лікування: ІВ – 20%, ІІВ – 28,5%, ІІВ – 25,0%, тоді як

серед осіб, що пройшли запропоноване лікування, рецидиви АМК спостерігалися рідше: ІА – 9,1%, ІІА – 6,6%.

Тож через 6 місяців переважна більшість дівчат ІІІ та їхні батьки відзначали позитивну динаміку щодо скарг, особливостей МЦ і рецидивів АМК.

Після проведеного лікування завдяки коригуванню анемії відбулася нормалізація рівня Нв. До початку лікування дівчат ІІІ з АМК рівень Нв в ОГ становив $44,0 \div 109,0$ г/л із середнім значенням $76,5 \pm 32,5$ г/л. Після проведеної терапії рівень Нв підвищився і дорівнював $118,5 \pm 3,5$ г/л. У пацієток КГ рівень Нв в КАК був 125 ± 5 г/л.

Рівень Fe в сироватці крові пацієток ОГ до лікування становив $2,8 \div 17,5$ мкмоль/л із середнім значенням $10,15 \pm 7,35$ мкмоль/л, а після проведеної терапії – $15,5 \pm 2,0$ мкмоль/л. У пацієток КГ рівень Fe в сироватці крові був $16,15 \pm 1,05$ г/л.

Згідно з критерієм Краскела – Уолліса, значення показників Т, К, ТЗ, Т4, РІ в МА та РІ в БА після лікування не відрізнялися між собою.

Для інших досліджуваних показників залежність від схем лікування мала статистично значущий характер, що дало змогу провести попарне порівняння з КГ. На цьому етапі дослідження позитивним результатом вважалася відсутність статистично значущих відмінностей, тобто повернення показників у межі норми.

Медіанне значення рівня ЛГ в досліджуваних підгрупах, згідно з результатами аналізу, було таким: ІА – 3,95, ІВ – 3,29, ІІА – 3,98, ІІВ – 3,39, ІІІА – 3,97, ІІІВ – 3,24. У КГ медіанний рівень ЛГ становив 4,20. Тож медіанне значення ЛГ в підгрупах А наближалось до рівня КГ. Інтерквартильний розмах у всіх досліджуваних підгрупах збігався з показниками КГ (ККУ, $p < 0,01$).

Дослідження рівня ФСГ показало відсутність статистично значущих відмінностей щодо КГ насамперед у підгрупах ІА та ІІА. Медіанне значення

рівня ФСГ було максимально наближене до показників КГ (5,03) у підгрупах ІА (5,38) та ІА (5,37).

Рівень Е2 був наближеним до рівня КГ в усіх пацієток підгрупи А (ККУ, $p < 0,05$). Так, у ІА підгрупі медіанне значення рівня Е2 в СК становило 22,10, у підгрупі ІА – 25,11, у підгрупі ІІА – 25,32. У КГ цей показник був 25,15.

У дівчат ПП з АМК до лікування відзначалося зниження рівня ПРГ в СК. Після проведеного лікування рівень цього гормону в СК підвищився, що було більш вираженим у підгрупах ІА, ІА, ІІВ, ІІІА, (ККУ, $p < 0,05$). Медіанне значення ПРГ в СК в цих підгрупах було таким: ІА та ІІІА – 9,11, ІА – 9,07, ІІВ – 7,13. У КГ медіанне значення ПРГ в СК дорівнювало 8,31.

У дівчат ОГ виявлено підвищення рівня ПРЛ в СК, який після проведеного лікування нормалізувався. Статистично значущі відмінності від КГ були відсутні в ІА, ІА, ІІІА та ІІІВ підгрупах, (ККУ, $p < 0,05$). Медіанне значення ПРЛ в СК дівчат ПП КГ становило 207,17, тоді як у підгрупах цей показник був таким: ІА – 198,82, ІА – 206,58, ІІІА – 210,12, ІІІВ – 205,12.

У пацієток ПП з АМК ОГ спостерігалось зниження ГЗСГ в СК. Після проведеного лікування рівень глобуліну підвищився. У підгрупах ІА, ІІВ, ІА та ІІІА його рівень не мав статистично значущої відмінності від КГ (ККУ, $p < 0,05$). Медіанне значення ГЗСГ в СК пацієток КГ було 73,20, у підгрупах зафіксовано такі значення: ІА – 80,61, ІІВ – 67,89, ІА – 67,45, ІІІА – 80,52.

В обстежених дівчат ОГ спостерігалось підвищення рівня ТТГ. Після проведеного лікування цей показник знизився і в підгрупах ІА, ІІВ, ІІІА і не мав статистично значущої відмінності від КГ, (ККУ, $p < 0,05$). Медіанне значення цього гормону в СК пацієток КГ становило 1,92, у ІА підгрупі – 1,67, у ІІВ – 2,08, у ІІІА – 2,17.

Після проведеного лікування рівень лептину в СК дівчат підгруп А мав тенденцію до зниження. Крім того, у цих підгрупах (ІА, ІА, ІІІА) його рівень статистично не відрізнявся від показників КГ, (ККУ, $p < 0,05$). Так,

медіанне значення лептину в КГ становило 4,67, у підгрупі ІА – 5,12, у ІА – 5,17, у ІІА – 4,56.

Під час ультразвукового та доплерометричного досліджень було виявлено особливості кровообігу в МА, БА, СА та розмірів внутрішніх статевих органів дівчат ПП після проведенного лікування.

Після УЗД, зіставлення ТЕ у пацієток ОГ з КГ продемонструвало відсутність статистично значущої відмінності (ККУ, $p < 0,05$) у підгрупах ІА, ІА, ІІА та ІІВ. Так, у КГ медіанне значення ТЕ було 6,15. У вищезазначених підгрупах медіанне значення ТЕ було таким: ІА – 5,60, ІА – 5,20, ІІА – 5,50, ІІВ – 5,75.

У підгрупах ІА, ІА, ІІА також не виявлено статистично значущої відмінності ОМ порівняно з КГ, (ККУ, $p < 0,05$). Медіанне значення ОМ в КГ було 58,35. У вищезгаданих підгрупах медіанне значення ОМ було таким: ІА – 48,67, ІА – 49,97, ІІА – 52,13.

Рівень РІ в СА пацієток підгруп А статистично не відрізнявся від показників КГ, (ККУ, $p < 0,05$). Так, у КГ медіанне значення РІ становило 0,82, а в підгрупах А – 0,83.

Прогнозування АМК у дівчат ПП посідає одну з провідних позицій серед принципів ведення цієї категорії пацієток.

Велика кількість дівчат у період статевого дозрівання має відносну гіперестрогенемію, але не всі вони страждають на АМК. Дослідження факторів, що викликають АМК у дівчат ПП, є необхідним для попередження розвитку цього патологічного стану. Ці фактори можуть стати причиною порушення МЦ в період статевого дозрівання та згодом у більш пізньому віці – причиною гінекологічної захворюваності. Тривалі зміни гормонального фону можуть стати причиною розвитку такого патологічного стану, як карцинома ендометрія в подальшому житті. Тобто АМК у дівчат ПП можуть бути раннім прогностичним фактором серйозних захворювань у майбутньому [61]. Усе це доводить необхідність розроблення алгоритму прогнозування виникнення АМК у дівчат ПП.

Прогнозування розвитку АМК у дівчат ПП проводили за двобальною шкалою (0 – низька ймовірність, 1 – висока ймовірність). Пошук діагностично інформативних факторів здійснювався на множині з 20 робочих показників, які було вивчено в обстежених дівчат ПП з використанням трьох рівнів шкали ризиків. Для вирішення поставленого завдання було відібрано фактори з використанням методів дискримінантного аналізу. Серед цих факторів, зокрема, ПРГ в СК та РІ в МА, який було визначено під час доплерометричного дослідження кровотоку в матці. Створена матриця класифікації прогнозування виникнення АМК у дівчат ПП свідчить про якість класифікації та містить інформацію про кількість і відсоток коректно класифікованих спостережень у кожній групі (див. розділ 6). Наведена модель прогнозування АМКПП, отримана під час проведених розрахунків, має 85-відсоткову чутливість і 75-відсоткову специфічність.

Класифікаційні функції дали змогу вийти у практичну площину вирішення проблеми та сформулювати правила для оцінювання наявності / відсутності ризику появи АМКПП.

Використання правил полягало в складенні констант з результатами множення вихідних величин відібраних факторів на класифікаційні коефіцієнти, одержанні двох лінійних виразів для розрахунків і визначенні за більшим з цих значень найімовірнішого прогнозу наявності / відсутності АМК у дівчат ПП. Відповідними виразами є такі рівняння:

$$ВЙ = ПРГ \times 1,8138 + РІ \text{ ма} \times 79,1589 - 52,8306$$

$$НЙ = ПРГ \times 3,644 + РІ \text{ ма} \times 132,555 - 150,605,$$

де ВЙ – висока ймовірність, НЙ – низька ймовірність, ПРГ – рівень гормону прогестерону в сироватці крові, РІ ма – пульсаційний індекс у матковій артерії, \times – знак множення.

Якщо $НЙ > ВЙ$, то найбільш імовірним прогнозом є відсутність у пацієнтки кровотечі, в іншому разі, якщо $ВЙ > НЙ$, існує підвищений ризик кровотечі.

Отже, аналіз результатів класифікації об'єктів за належністю до певної групи сприяв виявленню параметрів зі стандартизованими коефіцієнтами, які найбільше впливають на канонічну дискримінантну функцію. Це надає змогу з точністю до 85% передбачити виникнення АМК у дівчат ПП. Крім того, назване сприяє оцінюванню механізму патологічного процесу та створенню прогнозу виникнення цього патологічного стану, плануванню продуктивних заходів лікування та профілактики.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримано й проаналізовано дані щодо перебігу АМК у пацієток ПП на підставі вивчення особливостей генерації активних форм кисню в лейкоцитах й еритроцитах, інтенсивності ериптозу, гормонального обміну, ультразвукових характеристик і кровообігу матки, уточнено патофізіологічні та біохімічні механізми, які спричиняють розвиток патологічного стану репродуктивної системи дівчат ПП. Це дало змогу вирішити наукове завдання з оптимізації клініко-патогенетичного підходу до діагностики, лікування та профілактики аномальних маткових кровотеч пацієток пубертатного періоду.

1. АМК у пацієток ПП супроводжується анемією різного ступеня тяжкості (легкого – 46,1%, середнього – 38,5%, тяжкого – 15,4%). У 67,7% пацієток ПП АМК розвинулися за нерегулярного МЦ, у 70,7% пацієток спостерігалися рецидиви АМК. Пацієтки з АМК страждають на супутню ЕП – зайву вагу (47,7%), захворювання ШКТ (36,9%), патологію щитоподібної залози (26,1%) та патологію ССС (23,1%). У 46,1% осіб виявлено одночасне поєднання декількох екстрагенітальних захворювань. АМКПП розвиваються на тлі обтяженого преморбідного фону (ускладненого перебігу вагітності (75,4%) та пологів матерів (56,9%), обтяженого періоду новонародженості (60%), психотравмувальних ситуацій (66,1%).

2. У пацієток з АМКПП та анемією середнього і тяжкого ступенів спостерігається підвищена генерація АФК як у лейкоцитах (середній ступінь (566,5 у.о.) - у 3,3 раза, ($p<0,01$); тяжкий ступінь (2305,0 у.о.) – у 13,5 раза, ($p<0,01$)), так і в еритроцитах периферичної крові (середній ступінь (3672,0 у.о.) у 3,9 раза, ($p<0,01$) та тяжкий ступінь (4450,0 у.о.) – у 4,8 раза, ($p<0,01$)), що спричиняє розвиток ОС. Крім того спостерігається підвищення інтенсивності процесів ериптозу циркулюючих еритроцитів.

3. У всіх пацієнток з АМКПП та анемією різного ступеня тяжкості було виявлено підвищення експресії TLR4 на поверхні лейкоцитів крові, найбільше в пацієнток з тяжкою анемією (6214,0 у.о.). У пацієнток з анемією легкого ступеня зафіксовано підвищення середньої інтенсивності флюоресценції PE-A в лейкоцитах (1014,0 у.о.) у 2,1 раза, ($p < 0,01$), середнього ступеня (3439,0 у.о.) – у 7,1 раза, ($p < 0,01$), а в осіб з тяжкою анемією (6214,0 у.о.) – у 12,8 раза, ($p < 0,01$).

Виявлено також підвищену експресію CD14⁺ як компонент рецепторного комплексу TLR4/MD2 на поверхні клітин моноцитів: при анемії легкого ступеня (12,2%) – у 1,7 раза, ($p < 0,01$), середнього ступеня (17,1%) – у 2,3 раза, ($p < 0,01$), тяжкого ступеня (26,7%) – у 3,7 раза, ($p < 0,01$), що може відбуватися завдяки підвищенню рівня апоптозу клітин.

4. У пацієнток з АМКПП та анемією різного ступеня тяжкості зміни гормонального фону часто відбуваються на тлі гіпофункції щитоподібної залози (70,7%). Зниження ПРГ та ГЗСГ спостерігалось за підвищеного рівня ЛГ, ФСГ, гіперестрогенемії, гіперпролактинемії, гіперандрогенемії та гіперлептинемії. Найнижчі рівні ПРГ (1,98 нмоль/л, тобто в 4,2 раза, $p < 0,05$) та ГЗСГ (52,6 нмоль/л, тобто в 1,4 раза, $p < 0,05$) зареєстровано в пацієнток з легкою анемією. У 76,9% дівчат з АМКПП виявлено знижений рівень ПРГ. Підвищені рівні ЛГ (6,8 МО/мл) зафіксовано при тяжкій анемії (в 1,6 раза, $p < 0,05$), ФСГ (6,4 МО/л) – при анемії середнього ступеня (у 2,0 раза, $p < 0,05$), E2 (125,1 пг/мл) – при анемії середнього ступеня (у 4,9 раза, $p < 0,05$), ПРЛ (336,1 мМО/л) – при анемії середнього ступеня (в 1,6 раза, $p < 0,05$), тестостерону (3,4 нмоль/л) – при анемії середнього ступеня (у 3,2 раза, $p < 0,05$). Найвищий рівень лептину мав місце при легкій (6,1 нг/мл, тобто в 1,3 раза, $p < 0,05$) та тяжкій анемії (7,1 нг/мл, тобто в 1,5 раза, $p < 0,05$). Підвищений рівень лептину виявлено в 47,7% пацієнток ОГ.

5. У пацієнток з АМКПП виявлено збільшення розмірів матки. У 87,7% дівчат ОГ зафіксовано ехографічні зміни структури ендометрія. У пацієнток з АМКПП товщина ендометрія при анемії легкого ступеня (10,7 мм) була

збільшена в 1,7 раза ($p < 0,01$), при анемії середнього ступеня (11,3 мм) – в 1,8 раза ($p < 0,01$), при тяжкій анемії (15,0 мм) – у 2,4 раза ($p < 0,01$).

У пацієток з АМКПП виявлено ехографічні зміни яєчників: у 38,5% пацієток – фолікулярна кіста, у 32,3% – полікістоз яєчників, у 16,9% – кіста жовтого тіла.

Матковий кровоток у пацієток з АМКПП та анемією тяжкого ступеня характеризувався зниженням РІ: в МА до 1,17 (у 1,7 раза, $p < 0,01$), БА до 0,54, (у 1,3 раза, $p < 0,01$), та СА до 0,71 (у 1,15 раза, $p < 0,01$). Виявлено статистично значущу пряму кореляційну залежність між рівнем кортизолу і РІ в МА ($R = 0,47$, $p < 0,05$) та між рівнем лептину і РІ в СА ($R = 0,49$, $p < 0,05$).

6. Для прогнозування виникнення АМКПП, на підставі комплексного дослідження, розроблено математичну модель із чутливістю 85% та специфічністю 75%, що дозволяє своєчасно надати лікувальні заходи.

Запопонувані комплексні лікувально-профілактичні заходи для пацієток з АМКПП, засновані на застосуванні препаратів, сприяють зниженню ризику виникнення рецидивів АМК до 2,7% (порівнянні з 10,7% після проведення традиційного лікування) і тим самим запобігають розвитку кровотеч у пацієток ПП.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усіх дівчат ПП з ЕП, ускладненим перебігом вагітності та пологів у їхньої матері, обтяженим періодом новонародженості і психотравмувальними ситуаціями слід відносити до групи високого ризику щодо виникнення АМК.

2. З метою діагностики АМКПП доцільно проводити комплексне обстеження, що включає визначення рівня гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи (ЛГ, ФСГ, ПРГ, ПРЛ, Е2, ТТГ) та лептину, ультразвукове дослідження та визначення РІ в МА), що дає змогу визначення типу АМК.

3. З метою прогнозуванню ризику виникнення АМК у пацієток ПП рекомендовано використовувати математичну модель.

Відповідними виразами є такі математичні рівняння:

$$\text{ВЙ} = \text{ПРГ} \times 1,8138 + \text{РІ ма} \times 79,1589 - 52,8306$$

$$\text{НЙ} = \text{ПРГ} \times 3,644 + \text{РІ ма} \times 132,555 - 150,605,$$

де ВЙ – висока ймовірність, НЙ – низька ймовірність, ПРГ – рівень гормону прогестерону в сироватці крові, РІ ма – пульсаційний індекс у матковій артерії, \times - знак множення. Якщо НЙ > ВЙ, то найбільш імовірним прогнозом є відсутність у пацієтки АМКПП, якщо ж ВЙ > НЙ, то існує підвищений ризик виникнення АМКПП.

4. Залежно від типу АМК, з метою профілактики виникнення рецидивів доцільно застосування таких препаратів:

- за умови наявності недостатності лютеїнової фази – рослинний препарат, що містить рідкий екстракт плодів прутняка звичайного (*Agnus Castus*). Дозування залежить від віку пацієтки: 10–12 років – 3–5 крапель тричі на день, 13–17 років – 7–10 крапель тричі на день, протягом 30 днів.

- за умови наявності гіперестрогенної ановуляції - препарат, що містить високоочищений індол-3-карбінол, 0,4 г 2 рази на добу протягом 30 днів.

- за умови наявності гіпоестрогенної ановуляції - комплексний препарат з умістом інозитолу, вітаміну С, глюконату цинку, вітаміну Е, фолієвої кислоти, 4,8 г на добу, протягом 30 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеева ОС. Застосування препаратів прутняка у лікуванні аномальних маткових кровотеч на тлі патології щитоподібної залози. У: Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тез. доп. ІУ наук.-практ. конф. студ. та мол. вчен. з міжн. участю; 2022 Тра 19; Харків. Харків : Вид-во НфаУ; 2022, с. 89-90
2. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Сусак КІ, Друпп ЮГ, Бала ОО. Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(7):10-3. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272464
3. Булавенко ОВ, Громова ОЛ, Дубоссарська ЮО, та ін. Резолюція ІІ Всеукраїнського форуму фахівців з аномальних маткових кровотеч. Репродуктивна ендокринологія. 2024;1(71):20-27. doi: 10.18370/2309-4117.2024.71.20-27
4. Герасимова ТВ. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду. Здоров'я жінки. 2018;3:14-19.
5. Геряк СМ, Петренко НВ. Сучасні підходи до вибору антианемічної терапії у дівчаток-підлітків з ювенільними аномальними матковими кровотечами. Слово о здоров'ї. 2017;2:38-41.
6. Громова АМ, Ляховська ТЮ, Кетова ОМ. Основи дитячої та підліткової гінекології : навч. посіб. Полтава: ПДМУ, 2023. 158 с.
7. Даниленко ГМ, Бесєдіна ОА, Куракса ОЮ та ін. Лінійні діаграми для оцінки фізичного розвитку школярів: метод. рек. Харків: Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи; 2002. 23 с.
8. Диннік ВО, Водолажський МЛ, Сидоренко ТП, Фоміна ТВ, Кошман ТВ. Актуальні питання дослідницького процесу як складової

охорони репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків. *Zdorov'e Rebenka*. 2022;17(1):18-22. doi: 10.22141/2224-0551.17.1.2022.1487

9. Диннік ВО, Диннік ОО, Багацька НВ. Особливості ехографії органів малого таза при порушеннях менструальної функції в періоді пубертату. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024;32(4):363–373. doi: 10.46879/ukroj.4.2024.363-376

10. Диннік ВО, Диннік ОО, Гавенко ГО, Волкова ЮВ, Верхошанова ОГ. Гормональні профілі та розлади адаптації у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і коморбідною патологією. *Здоров'я дитини*. 2023;18(5):338-344.

11. Диннік ВО, Диннік ОО. Ехографічні особливості органів малого таза у дівчаток з аномальними матковими кровотечами залежно від дебюту захворювання. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020; XVIII(3): 208-221. doi:10.46879/ukroj.3.2020.208-221

12. Диннік ВО. Особливості статевого розвитку сучасних дівчаток: світові та українські тенденції. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2020;1:26-31.

13. Жилка НЯ, Слабкий ГО, Щербінська ОС. Стан репродуктивного здоров'я жінок в Україні. *Огляд літератури. Репродуктивна ендокринологія*. 2021; 4(60): 65-69.

14. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Бер А, Авраменко НВ, Булавенко ОВ, Вдовиченко ЮП та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із аномальними матковими кровотечами. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015;1:7-14.

15. Ковалишин ОА. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду: до питань патогенезу і діагностики. *Reproductive health of woman*. 2022;2:39-46. doi:10.30841/2708-8731.2.2022.261806

16. Компендиум: довідник лікарських препаратів. 2025. Доступно по: <https://compendium.com.ua/uk>

17. Кондрацька ОА, Грушка НГ, Павлович СІ, Мешко ВВ, Янчій РІ. Дослідження участі TLR4 у сигнальних шляхах, що активуються в оваріальних клітинах мишей за умов впливу ліпополісахариду. *Biological systems*. 2022;14:9-13. doi: 10.31861/biosystems 2022.01.009
18. Коньков ДГ. Ефективність гормональної та негормональної терапії при аномальній матковій кровотечі: сучасний погляд. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2024;3(155):16-18.
19. Кривич ПІ, Чумак ЮЮ, Гусева ГМ. Сучасний стан здоров'я населення України. *Довкілля та здоров'я*. 2021;3:4-12. doi:10.32402/dovkil2021.03.004
20. Ляховська ТЮ, Громова АМ, Кетова ОМ, Смаглюк ЛВ, Ляховська АВ. Особливості фізичного і статевого розвитку та стан кісткової тканини у дівчат підліткового віку. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2023;4(96):91–99. doi: 10.15574/PP.2023.96.91
21. Лященко ОА, Овчаренко ОБ, Алексеєва ОС. Значення ериптозу в діагностиці аномальних маткових кровотеч. У: *Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині: матеріали наук.-практ. онлайн конф. з міжн. участю, 2021 Квіт 29-30; Харків. Харків: ХНМУ; 2021. С. 12.*
22. Мельник ЮМ. Ановуляторні маткові кровотечі. *Жіночий лікар*. 2024;4(114):22-25.
23. Михайлюта МА. Аномальні маткові кровотечі пубертатного віку як фактор ризику репродуктивних ускладнень: сучасний погляд на тактику ведення. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2020;6(3-4):40-45.
24. Міністерство охорони здоров'я України. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. Київ: МОЗ України, ДУ УІСД МОЗ України; 2018. 458 с.
25. Новікова АА. Клініко-лабораторна характеристика аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду. *Міжнародний медичний журнал*. 2018;4:39-41.

26. Педаченко НЮ, Тутченко ТМ, Тухтарян РА. Хронічні аномальні маткові кровотечі та якість життя жінки. Як суттєво покращити результат? Репродуктивна ендокринологія. 2020;1(51):14-22. doi:10.18370/2309-4117.2020.51.14-22

27. Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Лейоміома матки». Наказ МОЗ України № 147 від 25 січня 2023 року. [Інтернет]. Київ. 2023 [цитовано 2025 березень 26]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-25012023--147-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-lejomioma-matki>

28. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гіперплазія ендометрія. Наказ МОЗ України № 869 від 05 травня 2021 року. [Інтернет]. Київ. 2021 [цитовано 2025 березень 26]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-05052021--869-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-giperplazija-endometrija>

29. Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Чернуха ЛВ, Юзвенко ТЮ. Підліткова менструальна дисфункція як маркер майбутніх розладів сексуального та репродуктивного здоров'я жінок. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(2):131-136. doi:10.22141/2224-0721.19.2.2023.1258

30. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Чернуха ЛС. Гормональні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок із сексуальною дисфункцією та ранніми втратами вагітності в анамнезі. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;1:17-22. doi:10.30978/CEES-2022-1-17

31. Синкіна АА, Нікітіна ІМ. Порушення менструального циклу в дівчат підліткового віку на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:114-119. doi:10.11603/24116-4944.2021.2.12887

32. Старовер АВ, Коньков ДГ, Масиброда НГ. Аномальні маткові кровотечі у підлітків: сучасні погляди на проблему. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;2(73):9-17. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.302952

33. Татарчук ТФ, Ефименко ОА, Шевчук ТВ. Сучасний менеджмент аномальних маткових кровотеч. Репродуктивна ендокринологія. 2013;12:18-28. doi: 10.18370/2309-4117.2013.12.18-28

34. Татарчук ТФ, Косей НВ, Якимець ВМ, Плаксієва КД, Регеда СІ, Пилипенко АЮ. Стрес-індукована аменорея – можливості негормональної корекції. Репродуктивна ендокринологія. 2024;74:13–24. doi: 10.18370/2309-4117.2024.74.13-24.

35. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. Наказ МОЗ України № 709 від 02 листоп. 2015 р. [Інтернет]. Київ. 2015 [цитовано 2025 березень 26]. Доступно: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_709_ukpmd_zda.pdf

36. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Аномальні маткові кровотечі. Наказ МОЗ України № 353 від 13 квітня 2016 р. [Інтернет]. Київ. 2016 [цитовано 2025 березень 26]. Доступно: www.umj.com.ua/uk/novyna-201873-tipovi-ultrazvukovi-oznaki-pri-riznih-hvorobah-endometriya

37. Федосюк КВ. Оцінка гормонального гомеостазу у жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10(54-55): 39-41. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252587

38. Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я. Статистичні дані за 2019 рік. [Інтернет]. Київ: Центр медичної статистики МОЗ України. 2019. Доступно: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXIX.html>

39. Чайка ГВ, Коньков ДГ, Таран ОА, Маркевич БО. Відмінності антропометричних, соматотипологічних і показників компонентного складу

маси тіла у дівчат із первинною дисменореєю. Репродуктивна ендокринологія. 2021;1(57):29-36.

40. Яблонь ОС, Бондаренко ТВ. Прозапальні цитокіни (іл-6, фнп- α) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(32):16–21. doi: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.3

41. Acién P, Acién M. The presentation and management of complex female genital malformations. Hum Reprod Update. 2016;22(1):48-69. doi:10.1093/humupd/dmv048

42. ACOG Committee Opinion No. 747 Summary: Gynecologic Issues in Children and Adolescent Cancer Patients and Survivors. Obstet Gynecol. 2018;132(2):535-536. doi:10.1097/AOG.0000000000002764

43. ACOG Committee Opinion Number 785: screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding. Obstet Gynecol. 2019;134:e71-83. doi:10.1097/AOG.0000000000003411

44. ACOG. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents: Management Recommendations. Am Fam Physician. 2020;101(10):633-635.

45. Adeyemi-Fowode O, Brander EPA. Understanding abnormal uterine bleeding in adolescents. Contemporary OB/GYN Journal. 2022;67(3):20-24.

46. Agarwal M, Singh S, Jyoti C, Sinha S, Simran S. Understanding Adolescent Gynecological Issues: A Cross-Sectional Study at a Tertiary Care Center. Cureus. 2024;16(4):e57713. doi: 10.7759/cureus.57713

47. Ahsan N, Shariq M, Surolia A, Raj R, Khan MF, Kumar P. Multipronged regulation of autophagy and apoptosis: emerging role of TRIM proteins. Cell Mol Biol Lett. 2024;29(1):13. doi: 10.1186/s11658-023-00528-8

48. Akiel M, Alsughayyir J, Basudan AM, Alamri HS, Dera A, Barhoumi T, et al. Phycion Induces Hemolysis and Premature Phosphatidylserine Externalization in Human Erythrocytes. Biol Pharm Bull. 2021;44(3):372-378. doi: 10.1248/bpb.b20-00744

49. Al Balushi H, Hannemann A, Rees D, Brewin J, Gibson JS. The Effect of Antioxidants on the Properties of Red Blood Cells From Patients With Sickle Cell Anemia. *Front Physiol.* 2019;10:976. doi: 10.3389/fphys.2019.00976
50. Alaoui O, Baldé F, Mahmoudi A, Khattala K, Youssef B. The Pre-Diagnosis History of Gynecologic Tumors in Children. *Open Journal of Pediatrics.* 2023;13:207-213. doi:10.4236/ojped.2023.132026
51. Alaqzam TS, Stanley AC, Simpson PM, Flood VH, Menon S. Treatment Modalities in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31(5):451-458. doi:10.1016/j.jpag.2018.02.130
52. AlAshqar A, Lulseged B, Mason-Otey A, Liang J, Begum UAM, Afrin S, Borahay MA. Oxidative Stress and Antioxidants in Uterine Fibroids: Pathophysiology and Clinical Implications. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(4):807. doi: 10.3390/antiox12040807
53. AlDakhil L, Aljuhaimi A, AlKhattabi M, Alobaid S, Mattar RE, Alobaid A. Ovarian neoplasia in adolescence: a retrospective chart review of girls with neoplastic ovarian tumors in Saudi Arabia. *J Ovarian Res.* 2022;15(1):105. doi:10.1186/s13048-022-01033-w
54. Aldosari S, Awad M, Harrington EO, Sellke F, Abid M. Subcellular reactive oxygen species (ROS) in cardiovascular pathophysiology. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2018;7(1):14. doi: 10.3390/antiox7010014
55. Alfhili MA, Lee MH. Flow Cytofluorometric Analysis of Molecular Mechanisms of Premature Red Blood Cell Death. *Methods Mol. Biol.* 2021;2326:155-165. doi: 10.1007/978-1-0716-1514-0_11.
56. Alghareeb SA, Alfhili MA, Fatima S. Molecular Mechanisms and Pathophysiological Significance of Eryptosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5079. doi: 10.3390/ijms24065079
57. Aliksieieva OS, Lazurenko VV, Vasylieva IA, Afanasiev IV, Kudin ID, Harkavenko KV. Features of ultrasound and dopplerometric endometry examination in autoimmune thyroiditis patients with abnormal uterine bleeding.

Journal of Education, Health and Sport (Poland). 2022;12(1):539550. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.01.045

58. Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon γ and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019;11(3):a028480. doi: 10.1101/cshperspect.a028480

59. Al-Taher AY, Morsy MA, Rifaai RA, Zenhom NM, Abdel-Gaber SA. Paeonol Attenuates Methotrexate-Induced Cardiac Toxicity in Rats by Inhibiting Oxidative Stress and Suppressing TLR4-Induced NF- κ B Inflammatory Pathway. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8641026. doi: 10.1155/2020/8641026

60. American College of Obstetricians and Gynecologists. reVITALize: Gynecology Data Definitions. Available from: <https://www.acog.org/practice-management/health-it-and-clinical-informatics/revitalize-gynecology-data-definitions>. (accessed November 29, 2021).

61. Amiri M, Bidhendi-Yarandi R, Fallahzadeh A, Marzban Z, Ramezani Tehrani F. Risk of endometrial, ovarian, and breast cancers in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2022;20(11):893-914. doi: 10.18502/ijrm.v20i11.12357.

62. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1559S-1566S. doi:10.3945/ajcn.117.155804

63. Annaldasula A, Gouroju S. Consideration of thyroid dysfunction for menstrual abnormalities in premenopausal women. *International Journal of Integrative Medical Sciences.* 2018;5(6):650-654. doi: 10.16965/ijims.2018.116

64. Anthon C, Steinmann M, Vidal A, Dhakal C. Menstrual Disorders in Adolescence: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *J Clin Med.* 2024;13(24):7668. doi: 10.3390/jcm13247668

65. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Arancibia-Hernández YL, Hernández-Cruz EY, Pedraza-Chaverri J. RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts. *Oxygen.* 2022; 2(4):437-478. doi: 10.3390/oxygen2040030

66. Armijo PR, Flores L, Huynh L, Strong S, Mukkamala S, Shillcutt S. Fertility and Reproductive Health in Women Physicians. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(12):1713-1719. doi:10.1089/jwh.2020.8671
67. ARSH Under NRHM [Internet]. Available from: https://nhm.gov.in/images/pdf/programmes/arsh/guidelines/implementation_guide_on_rch_2.pdf. [Last cited on 2020 May 25].
68. Babbar K, Martin J, Ruiz J, Parray AA, Sommer M. Menstrual health is a public health and human rights issue. *Lancet Public Health*. 2022;7(1):e10-e11. doi:10.1016/S2468-2667(21)00212-7
69. Babenko O, Vasylyeva I, Nakonechna O, Popova L, Voitenko S, Pustova N. The viability of leukocytes and reactive oxygen species generation by them in rats with chronic colitis. *Wiad Lek*. 2022;75(9 pt 2):2270-2274. doi:10.36740/WLek202209216.
70. Bae J, Park S, Kwon JW. Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):36. doi:10.1186/s12905-018-0528-x
71. Bagatska N, Dynn timer V, Havenko H, Verhoshanova O. [Abnormal uterine bleeding in adolescent girls: hereditary and environmental risk factors]. *Georgian Med News*. 2021;(319):36-41.
72. Bala NS, Vesely SK, Bonny AE, Chisholm JC, Sezgin E, Beeman C, et al. Mobile Application Measurement of Menstrual Cycle Characteristics and its Association with Dysmenorrhea and Activity Limitation in Early Adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2023. doi:10.1016/j.jpog.2023.10.003
73. Barr CE, Njoku K, Jones ER, Crosbie EJ. Serum CA125 and HE4 as Biomarkers for the Detection of Endometrial Cancer and Associated High-Risk Features. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2834. doi:10.3390/diagnostics12112834
74. Barrington DJ, Robinson HJ, Wilson E, Hennegan J. Experiences of menstruation in high income countries: A systematic review, qualitative evidence

synthesis and comparison to low- and middle-income countries. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255001. doi:10.1371/journal.pone.0255001

75. Basso O, Weinberg CR, D'Aloisio AA, Sandler DP. Mother's age at delivery and daughters' risk of preeclampsia. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019;33(2):129-136. doi: 10.1111/ppe.12532

76. Belkaniya GS, Dilenyan LR, Konkov DG, Wsol A, Martusevich AK, Puchalska LG. An anthropogenic model of cardiovascular system adaptation to the Earth's gravity as the conceptual basis of pathological anthropology. *J Physiol Anthropol*. 2021;40:15. doi: 10.1186/s40101-021-00260-2

77. Benagiano G, Bianchi P, Guo SW. Endometriosis in adolescent and young women. *Minerva Obstet. Gynecol*. 2021;73:523–535. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04764-X

78. Bentivegna E, Maulard A, Mialhe G, Gouy S, Morice P. Gynaecologic cancer surgery and preservation of fertility. *J Visc Surg*. 2018;155(Suppl 1):S23-S29. doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2018.03.001

79. Bhattacharjee S, Jamra Y, Shankar Sharma S, Dongre N. A study of role of colour Doppler in evaluation of abnormal uterine bleeding at medicine and gynecology departments at a tertiary care institute of central India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;5(4):989-993. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20160843

80. Bhide P, Pundir J, Homburg R, Acharya G. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2019;98(5):563–572.

81. Bissinger R, Bhuyan AAM, Qadri SM, Lang F. Oxidative stress, eryptosis and anemia: A pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *FEBS J*. 2019;286:826-854. doi: 10.1111/febs.14606

82. Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and management of heavy menstrual bleeding and bleeding disorders in adolescents. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):186-194. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.5040

83. Bozza MT, Jeney V. Pro-inflammatory Actions of Heme and Other Hemoglobin-Derived DAMPs. *Front Immunol.* 2020;11:1323. doi: 10.3389/fimmu.2020.01323. eCollection 2020.PMID: 32695110
84. Brown N, Williams R, Bruinvels G, Piasecki J, Forrest LJ. Teachers' Perceptions and Experiences of Menstrual Cycle Education and Support in UK Schools. *Front Glob Womens Health.* 2022;3:827365. doi:10.3389/fgwh.2022.827365
85. Bruinvels G, Goldsmith E, Blagrove R, Simpkin A, Lewis N, Morton K, et al. Prevalence and frequency of menstrual cycle symptoms are associated with availability to train and compete: a study of 6812 exercising women recruited using the Strava exercise app. *Br J Sports Med.* 2021;55(8):438-443. doi: 10.1136/bjsports-2020-102792
86. Bumbuliene Z, Sragyte D, Klimasenko J, Bumbul-Mazurek E. Abnormal uterine bleeding in adolescents: ultrasound evaluation of uterine volume. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(4):356-359. doi: 10.1080/09513590.2018.1538345
87. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-39. doi: 10.1182/blood-2018-05-815944
88. Cappellini MD, Santini V, Braxs C, Shander A. Iron metabolism and iron deficiency anemia in women. *Fertil Steril.* 2022;118(4):607-614. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.08.014
89. Cassidy L, Fernandez F, Johnson JB, Naiker M, Owoola AG, Broszczak DA. Oxidative stress in alzheimer's disease: A review on emergent natural polyphenolic therapeutics. *Complement Ther Med.* 2020;49:102294. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102294
90. Chen K, Yu Q, Sha Q, Wang J, Fang J, Li X et al. Single-cell transcriptomic analysis of immune cell dynamics in the healthy human endometrium. *Biochem Biophys Rep.* 2024;39:101802. doi: 10.1016/j.bbrep.2024.101802

91. Chen R, Lai UH, Zhu L, Singh A, Ahmed M, Forsyth NR. Reactive Oxygen Species Formation in the Brain at Different Oxygen Levels: The Role of Hypoxia Inducible Factors. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6:132. doi: 10.3389/fcell.2018.00132.
92. Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Br Med Bull.* 2019;131(1):119. doi: 10.1093/bmb/ldz008
93. Chesson HW, Meites E, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Updated medical care cost estimates for HPV-associated cancers: implications for cost-effectiveness analyses of HPV vaccination in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7-8):1942-1948. doi: 10.1080/21645515.2019.1603562
94. Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding†. *Biol Reprod.* 2019;101(6):1155-1166. doi:10.1093/biolre/ioy231
95. Cohen MS, Council OD, Chen JS. Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: the biologic basis for epidemiologic synergy. *J Int AIDS Soc.* 2019;22 Suppl 6:e25355. doi: 10.1002/jia2.25355
96. Cooper N, Meehan H, Linton-Reid K, Barcroft J, Danin J, Seah M, et al. Clinical utility of ultrasonography in pediatric and adolescent gynecology: retrospective review of 1313 ultrasound examinations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;65(2):226-234. doi: 10.1002/uog.29155
97. Cotton S, Clayton CA, Tropini C. Microbial endocrinology: the mechanisms by which the microbiota influences host sex steroids. *Trends Microbiol.* 2023;31(11):1131-1142. doi: 10.1016/j.tim.2023.03.010
98. Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE, Clark S, Garcia-Grau I, Gregersen PK, et al. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):624-664. doi:10.1016/j.ajog.2020.06.004
99. Cunha GR, Robboy SJ, Kurita T, et al. Development of the human female reproductive tract. *Differentiation.* 2018;103:46-65. doi:10.1016/j.diff.2018.09.001

100. Dadzie LK, Agbaglo E, Okyere J, Aboagye RG, Arthur-Holmes F, Seidu AA, Ahinkorah BO. Self-reported sexually transmitted infections among adolescent girls and young women in sub-Saharan Africa. *Int Health*. 2022;14(6):545-553. doi: 10.1093/inthealth/ihab088

101. Davis E, Sparzak PB. Abnormal Uterine Bleeding. [Updated 2025 Jan 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/>

102. Dawson R. The role of the General Practitioner in evaluation and treatment of girls with menstrual-related complaints. *Pediatr Ann*. 2019;48:e187-9. doi: 10.3928/19382359-20190425-01

103. de Almeida AJPO, de Oliveira JCPL, da Silva Pontes LV, de Souza Júnior JF, Gonçalves TAF, Dantas SH, et al. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:1225578. doi: 10.1155/2022/1225578.

104. Defendi GL. Abnormal (Dysfunctional) Uterine Bleeding in Pediatrics Medication: Estrogens, Progestins, Oral contraceptive agents, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Antifibrinolytic agents, Iron salts [Internet]. *Medscape*. 2023. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/953078-overview> [Last cited on 2025 March 15].

105. Deo S, Agrawa M, Jaiswar SP, Sankhwar P, Babu SC, Sonalika S, et al. Evaluation of etiological factors and management of puberty menorrhagia. *International journal of biomedical research*. 2018; 9: 12-116. doi: 10.7439/ijbr.v9i3.4662

106. Divya S, Thomas TM, Ajmeera R, Hegde A, Parikh T, Shivakumar S. Assessment of the Menstrual Problems among Teenage Girls: A Tertiary Care Center Study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023;15(Suppl 1):S281-S284. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_495_22

107. Dreischer P, Duszenko M, Stein J, Wieder T. Eryptosis: Programmed Death of Nucleus-Free, Iron-Filled Blood Cells. *Cells*. 2022;11:503. doi: 10.3390/cells11030503
108. Drejza M, Rylewicz K, Majcherek E, Barwińska J, Łopiński G, Mizgier M, et al. Dysmenorrhea in Polish Adolescent Girls: Impact on Physical, Mental, and Social Well-Being-Results from POLKA 18 Study. *J Clin Med*. 2024;13(20):6286. doi: 10.3390/jcm13206286
109. Duvigneau J. C., Esterbauer H., Kozlov A. V. Role of heme oxygenase as a modulator of heme-mediated pathways. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2019;8(10) doi: 10.3390/antiox8100475
110. Eckert D, Rapp F, Tsedeke AT, Molendowska J, Lehn R, Langhans M et al. ROS- and Radiation Source-Dependent Modulation of Leukocyte Adhesion to Primary Microvascular Endothelial Cells. *Cells*. 2021;11(1):72. doi: 10.3390/cells11010072
111. Elmaoğulları S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(3):191-197. doi: 10.4274/jcrpe.0014
112. Emans SJ, Laufer MR, Goldstein's FR. *Pediatric and Adolescent Gynecology*, 7th edn. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2019. 1200 p.
113. Esen Ağar B, Akarsu S, Aydin S. The Effect of Iron Deficiency Anemia and Different Treatment Methods on DNA Damage: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine Level. *Glob Pediatr Health*. 2021;8:2333794X211041337
114. Exacoustos C, Lazzeri L, Martire FG, et al. Ultrasound findings of adenomyosis in adolescents: type and grade of the disease. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022;29:291-299
115. Fang H, Huang Y, Luo Y, Tang J, Yu M, Zhang Y, Zhong M. SIRT1 induces the accumulation of TAMs at colorectal cancer tumor sites via the CXCR4/CXCL12 axis. *Cell Immunol*. 2022;371:104458. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104458

116. Fisher M. Foreword: Menstrual issues in adolescents - Part I: General concerns. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(5):101182. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101182
117. Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, Smith CM. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Immunol*. 2020;201(2):121-134. doi: 10.1111/cei.13449
118. Francis SC, Holm Hansen C, Irani J, Andreasen A, Baisley K, Jespers V, et al. Results from a cross-sectional sexual and reproductive health study among school girls in Tanzania: high prevalence of bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect*. 2019;95(3):219-227. doi:10.1136/sextrans-2018-053680
119. Franco R, Navarro G, Martínez-Pinilla E. Antioxidant Defense Mechanisms in Erythrocytes and in the Central Nervous System. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(2):46. doi: 10.3390/antiox8020046
120. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018; 25(3):486–541
121. Gao H, Zhang Y, Pan Y, Zhao M, Qi Y, Zhou M, et al. Patterns of pediatric and adolescent female genital inflammation in China: an eight-year retrospective study of 49,175 patients in China. *Front Public Health*. 2023;11:1073886. doi: 10.3389/fpubh.2023.1073886
122. Gay C, Raphael YR, Steers J, Lu DJ, Lewis JH, DeMarco J, et al. Ovarian Transposition Before Pelvic Radiation Therapy: Spatial Distribution and Dose Volume Analysis. *Adv Radiat Oncol*. 2021;7(1):100804. doi: 10.1016/j.adro.2021.100804
123. George SA, Williamson Lewis R, McKenzie L, Cherven B, Patterson BC, Effinger KE, et al. Assessment of ovarian function in adolescents and young adults after childhood cancer treatment-How accurate are young adult/parent proxy-reported outcomes? *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(12):e27981. doi:10.1002/pbc.27981

124. Gomes H, Abreu B, Barros L, Veríssimo C. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescence: When Menarche Reveals other Surprises. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(10):789-792. doi:10.1055/s-0041-1736143
125. Greydanus DE, Cabral MD, Patel DR. Pelvic inflammatory disease in the adolescent and young adult: An update. *Dis Mon.* 2022;68(3):101287. doi:10.1016/j.disamonth.2021.101287
126. Groenewald C, Isaacs N, Isaacs D. Adolescent Sexual and Reproductive Health During the COVID-19 Pandemic: A Mini Review. *Front Reprod Health.* 2022;4:794477. doi:10.3389/frph.2022.794477
127. Günther V, Bauer M, Maass-Poppenhusen K, Maass N, Alkatout I. Pediatric and adolescent gynecology- a current overview. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2023;24(1):65-73. doi:10.4274/jtgga.galenos.2022.2022-5-4
128. Gwozdziński K, Pieniasek A, Gwozdziński L. Reactive Oxygen Species and Their Involvement in Red Blood Cell Damage in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6639199. doi:10.1155/2021/6639199
129. Hall EM, Ravelo AE, Aronoff SC, Del Vecchio MT. Systematic review and meta-analysis of the etiology of heavy menstrual bleeding in 2,770 adolescent females. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):136. doi:10.1186/s12905-024-02921-7
130. Hashem HE, Ibrahim ZH, Ahmed WO. Diagnostic, Prognostic, Predictive, and Monitoring Role of Neutrophil CD11b and Monocyte CD14 in Neonatal Sepsis. *Dis Markers.* 2021;2021:4537760. doi:10.1155/2021/4537760
131. Hennegan J, Winkler IT, Bobel C, Keiser D, Hampton J, Larsson G et al. Menstrual health: a definition for policy, practice, and research. *Sex Reprod Health Matters.* 2021;29(1):1911618. doi:10.1080/26410397.2021.1911618
132. Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstet Gynecol.* 2020 Mar;135(3):615-621. doi:10.1097/AOG.0000000000003693.

133. Hills E, Woodland MB, Divaraniya A. Using Hormone Data and Age to Pinpoint Cycle Day within the Menstrual Cycle. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1348. doi:10.3390/medicina59071348
134. Huang Y-C, Pan W, Li H, Yan T. c-Jun NH2-terminal kinase suppression significantly inhibits the growth of transplanted breast tumors in mice. *Journal of International Medical Research*. 2020; 48(6). doi: 10.1177/ 0300060520929858
135. Itriyeva K. The normal menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(5):101183. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101183
136. Jacobson AE, Vesely SK, Haamid F, Christian-Rancy M, O'Brien SH. Mobile application vs paper pictorial blood assessment chart to track menses in young women: a randomized cross-over design. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018;31:84-8. doi:10.1016/j.jpag.2017.09.009
137. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):290-308. doi: 10.1038/s41574-021-00629-4
138. Janani, Anuradha, Aandal. Etiology of Puberty Menorrhagia in Shri Satyasi Medical College & Research Institute: A Prospective study. *Indian Journal of Research*. 2019;8(10):26-27. doi:10.36106/paripex
139. Janighorban M, Boroumandfar Z, Pourkazem, R, Mostafavi F. Barriers to vulnerable adolescent girls' access to sexual and reproductive health. *BMC Public Health*. 2022;22:2212. doi:10.1186/s12889-022-14687-4
140. Jha N, Bhadoria AS, Bahurupi Y, Gawande K, Jain B, Chaturvedi J, Kishore S. Psychosocial and stress-related risk factors for abnormal menstrual cycle pattern among adolescent girls: A case-control study. *J Educ Health Promot*. 2020;9:313. doi: 10.4103/jehp.jehp_419_20
141. Johansen G, Dahm-Kähler P, Staf C, Flöter Rådestad A, Rodriguez-Wallberg KA. Fertility-sparing surgery for treatment of non-epithelial ovarian cancer: Oncological and reproductive outcomes in a prospective nationwide

population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2019;155(2):287-293. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.08.017

142. Kabra R, Fisher M. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;52(5):101185. doi:10.1016/j.cppeds.2022.101185

143. Kang S, Jin S, Mao X, He B, Wu C. CD4+T and CD8+T Cells in Uterus Exhibit Both Selective Dysfunction and Residency Signatures. *J Immunol Res.* 2024;2024:5582151. doi: 10.1155/2024/5582151

144. Kapper C, Oppelt P, Ganhör C, Gyunesh AA, Arbeithuber B, Stelzl P, Rezk-Füreder M. Minerals and the Menstrual Cycle: Impacts on Ovulation and Endometrial Health. *Nutrients.* 2024;16(7):1008. doi: 10.3390/nu16071008

145. Kassa GM, Arowojolu AO, Odukogbe AA, Yalew AW. Prevalence and determinants of adolescent pregnancy in Africa: a systematic review and Meta-analysis. *Reprod Health.* 2018;15:195. doi:10.1186/s12978-018-0640-2

146. Kerns J, Itriyeva K, Fisher M. Etiology and management of amenorrhea in adolescent and young adult women. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;52(5):101184. doi:10.1016/j.cppeds.2022.101184

147. Khan M, Ali S, Al Azzawi TNI, Saqib S, Ullah F, Ayaz A, Zaman W. The Key Roles of ROS and RNS as a Signaling Molecule in Plant-Microbe Interactions. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):268. doi: 10.3390/antiox12020268

148. Kim HJ, Kim H, Lee JH, Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun Ageing.* 2023;20(1):67. doi: 10.1186/s12979-023-00383-3

149. Kirkham YA, Ornstein MP, Aggarwal A, McQuillan S. No. 313- Menstrual Suppression in Special Circumstances. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(2):e7-e17. doi:10.1016/j.jogc.2018.11.030

150. Kızılcın Çetin S, Aycan Z, Özsu E, Şıklar Z, Ceran A, Erişen Karaca S, et al. Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: Single Center Experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2023;15(3):230-237. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2023.2022-10-7

151. Kong H., Chandel N. S. Regulation of redox balance in cancer and T cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(20):7499-7507. doi: 10.1074/jbc.tm117.000257
152. Kozakiewicz B, Chądzyńska M, Dmoch-Gajzlerska E, Stefaniak M. Monitoring the treatment outcome in endometrial cancer patients by CEA and TATI. *Tumour Biol*. 2016;37(7):9367-74. doi: 10.1007/s13277-016-4784-9
153. Kumar P, Srivastava S, Chauhan S, Patel R, Marbaniang SP, Dhillon P. Factors associated with gynaecological morbidities and treatment-seeking behaviour among adolescent girls residing in Bihar and Uttar Pradesh, India. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252521. doi:10.1371/journal.pone.0252521
154. Latif S, Naz S, Ashraf S, Jafri SA. Junk food consumption in relation to menstrual abnormalities among adolescent girls: A comparative cross sectional study. *Pak J Med Sci*. 2022;38(8):2307-2312. doi: 10.12669/pjms.38.8.6177
155. Lazanyi M, Grover SR. Reducing unnecessary investigations in adolescent gynaecology. The utility of pelvic ultrasonography for adolescents presenting with heavy menstrual bleeding. *The Royal Australian College of General Practitioners*. 2020;49(1):70-72. doi:10.31128/AJGP-07-19-4989
156. Leal CRV, Vannuccini S, Jain V, Dolmans MM, Di Spiezio Sardo A, Al-Hendy A, Reis FM. Abnormal uterine bleeding: The well-known and the hidden face. *J Endometr Uterine Disord*. 2024;6:100071. doi: 10.1016/j.jeud.2024.100071
157. Lebduska E, Beshear D, Spataro BM. Abnormal Uterine Bleeding. *Med Clin North Am*. 2023;107(2):235-246. doi: 10.1016/j.mcna.2022.10.014
158. Li M, Lin C, Ge P, Li L, Song S, Zhang H, et al. A deep learning model for detection of leukocytes under various interference factors. *Sci Rep*. 2023;13(1):2160. doi: 10.1038/s41598-023-29331-3
159. Liang M, Simelane S, Fortuny Fillo G, Chalasani S, Weny K, Salazar Canelos P, et al. The State of Adolescent Sexual and Reproductive Health. *J Adolesc Health*. 2019;65(6S):S3-S15. doi:10.1016/j.jadohealth.2019.09.015

160. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):80. doi: 10.1186/s12958-018-0391-5
161. Lairo K, Holopainen E. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescent: Normal or a Sign of an Underlying Disease? *Semin Reprod Med*. 2022;40(1-02):23-31. doi: 10.1055/s-0041-1739309
162. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):142. doi:10.1186/s12905-018-0627-8
163. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):24. doi:10.1186/s12905-020-0887-y
164. Maheshwari MV, Khalid N, Patel PD, Alghareeb R, Hussain A. Maternal and Neonatal Outcomes of Adolescent Pregnancy: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14:e25921. doi:10.7759/cureus.25921
165. Martínez-García MÁ, Ojeda-Ojeda M, Rodríguez-Martín E, Insenser M, Moncayo S, Álvarez-Blasco F et al. TLR2 and TLR4 Surface and Gene Expression in White Blood Cells after Fasting and Oral Glucose, Lipid and Protein Challenges: Influence of Obesity and Sex Hormones. *Biomolecules*. 2020;10(1):111. doi: 10.3390/biom10010111
166. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, Siciliano T, Pietropolli A, Piccione E, et al. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertil Steril*. 2020;114(5):1049-1057. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.012
167. Maurya P, Meher T, Muhammad T. Relationship between depressive symptoms and self-reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. *BMC Public Health*. 2022;22(1):758. doi: 10.1186/s12889-022-13196-8

168. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa127. doi: 10.1210/endo/bqaa127

169. Measuring the economic gain of investing in girls: The girl effect dividend (English). The World Bank [Internet]. Available from: [http://documents.worldbank.org/curated/en/730721468326167343/Measuring the economic gain of investing in girls the girl effect dividend](http://documents.worldbank.org/curated/en/730721468326167343/Measuring-the-economic-gain-of-investing-in-girls-the-girl-effect-dividend). [Last cited on 2020 May 25].

170. Mehta SD, Seeley J. Grand Challenges in Adolescent Sexual and Reproductive Health. *Front Reprod Health*. 2020;2:2. doi:10.3389/frph.2020.00002

171. Melo D, Rocha S, Coimbra S, Santos Silva A. Interplay between Erythrocyte Peroxidases and Membrane [Internet]. *Erythrocyte*. IntechOpen; 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.83590>

172. Menezes ME, Alderman EM. Abnormal uterine bleeding in the adolescent. In: *Encyclopedia of Child and Adolescent Health, First Edition*. Vol. 1. Elsevier; 2023, p. 886-904. doi:10.1016/B978-0-12-818872-9.00013-3

173. Michelini G, Perlman G, Tian Y, Mackin DM, Nelson BD, Klein DN, et al. Multiple domains of risk factors for first onset of depression in adolescent girls. *J Affect Disord*. 2021;283:20-29. doi: 10.1016/j.jad.2021.01.036

174. Miller K, Konal J, Brown K, Cabral MD. Abnormal uterine bleeding: a narrative review. *Pediatric Medicine*. 2019;2:27. . doi: 10.21037/pm.2019.06.11

175. Mintz J, Mirza J, Young E, Bauckman K. Iron Therapeutics in Women's Health: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(12):449. doi:10.3390/ph13120449

176. Mirończuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*. 2018;63(1):68–78. doi: 10.1016/j.advms.2017.05.005

177. Möller MN, Orrico F, Villar SF, López AC, Silva N, Donzé M, Thomson L, Denicola A. Oxidants and Antioxidants in the Redox Biochemistry of

Human Red Blood Cells. *ACS Omega*. 2022;8(1):147-168. doi: 10.1021/acsomega.2c06768

178. Monteiro IP, Azzi CFG, Bilibio JP, Monteiro PS, Braga GC, Nitz N. Prevalence of sexually transmissible infections in adolescents treated in a family planning outpatient clinic for adolescents in the western Amazon. *PLoS One*. 2023;18(6):e0287633. doi:10.1371/journal.pone.0287633

179. Moody PCE, Raven EL. The nature and reactivity of ferryl heme in compounds I and II. *Accounts of Chemical Research*. 2018;51(2):427–435. doi: 10.1021/acs.accounts.7b00463

180. Motta T, Laganà AS, Vitale SG. Dysfunctional Uterine Bleeding. In: Fulghesu A, ed. *Good Practice in Pediatric and Adolescent Gynecology*. Springer; 2018, p. 99–115. doi: 10.1007/978-3-319-57162-1_6

181. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113:3-13. doi:10.1016/j.ijgo.2010.11.011

182. 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;143(3):393-408. doi:10.1002/ijgo.12666

183. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:3-22. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011

184. Munro MG; FIGO Committee on Menstrual Disorders. Abnormal uterine bleeding: A well-travelled path to iron deficiency and anemia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(3):275-277. doi:10.1002/ijgo.13180

185. Nath N, Mishra P, Panda AK, Mishra R. Polymorphisms and haplotypes of TLR4, TLR9 and CYP1A1 genes possibly interfere with high-risk

human papillomavirus infection and cervical cancer susceptibility in Jharkhand, India. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106925. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106925

186. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London (UK): NICE; 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>

187. Nazaryan H, Watson M, Ellingham D, Thakar S, Wang A, Pai M, et al. Impact of iron supplementation on patient outcomes for women with abnormal uterine bleeding: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023;12(1):121. doi:10.1186/s13643-023-02222-4

188. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. *Lancet.* 2020;396(10261):1511-1524. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31859-6.

189. Nelson LE, Tharao W, Husbands W, Sa T, Zhang N, Kushwaha S, et al. The epidemiology of HIV and other sexually transmitted infections in African, Caribbean and Black men in Toronto, Canada. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):294. doi: 10.1186/s12879-019-3925-3

190. Ng SW, Norwitz SG, Taylor HS, Norwitz ER. Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis. *Reprod Sci.* 2020;27(7):1383-1390. doi:10.1007/s43032-020-00164-z

191. Nyima Ali. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents [Internet]. SASGOG's Pearls of Exxcellence; 2018. Available from: <https://www.exxcellence.org/list-of-pearls/abnormal-uterine-bleeding-in-adolescents/?categoryName=&searchTerms=&featured=False>

192. Obeagu EI, Igwe MC, Obeagu GU. Oxidative stress's impact on red blood cells: Unveiling implications for health and disease. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(9):e37360. doi: 10.1097/MD.0000000000037360.

193. Omani Samani R, Almasi Hashiani A, Razavi M, Vesali S, Rezaeinejad M, Maroufizadeh S et al. The prevalence of menstrual disorders in

Iran: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2018;16(11):665-678.

194. Options for Prevention and Management of Menstrual Bleeding in Adolescent Patients Undergoing Cancer Treatment: ACOG Committee Opinion, Number 817 [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 2022;140(2):344]. *Obstet Gynecol.* 2021;137(1):e7-e15. doi:10.1097/AOG.0000000000004209

195. Orrico F, Laurance S, Lopez AC, Lefevre SD, Thomson L, Möller MN, Ostuni MA. Oxidative Stress in Healthy and Pathological Red Blood Cells. *Biomolecules.* 2023;13(8):1262. doi: 10.3390/biom13081262

196. Parida SP, Gajjala A, Giri PP. Empowering adolescent girls, is sexual and reproductive health education a solution? *J Family Med Prim Care.* 2021;10(1):66-71. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1513_20

197. Parker MA, Kent AL, Sneddon A, Wang J, Shadbolt B. The Menstrual Disorder of Teenagers (MDOT) Study No. 2: Period ImPact and Pain Assessment (PIPPA) Tool Validation in a Large Population-Based Cross-Sectional Study of Australian Teenagers. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022;35(1):30-38. doi:10.1016/j.jpog.2021.06.003

198. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;50:50-60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006

199. Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, 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):239-42. doi:10.1016/j.jpog.2016.09.012

200. Pegu B, Gaur BPS, Yadav A, Yadav V. Gynecological problems among adolescent girls in a tertiary care centre of South Andaman district. *Int J Adolesc Med Health.* 2018;32(4):/j/ijamh.2020.32.issue-4/ijamh-2017-0193/ijamh-2017-0193.xml. doi:10.1515/ijamh-2017-0193

201. Pourkazemi R, Janighorban M, Boroumandfar Z, Mostafavi F. A comprehensive reproductive health program for vulnerable adolescent girls. *Reprod Health*. 2020;17(1):13. doi:10.1186/s12978-020-0866-7
202. Ramalho I, Leite H, Águas F. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: A Multidisciplinary Approach. *Acta Med Port*. 2021;34(4):291-297. doi:10.20344/amp.12829.
203. Repsold L, Joubert AM. Eryptosis: An Erythrocyte's Suicidal Type of Cell Death. *Biomed. Res. Int*. 2018;2018:9405617. doi: 10.1155/2018/9405617
204. Restivo I, Attanzio A, Tesoriere L, Allegra M. Suicidal Erythrocyte Death in Metabolic Syndrome. *Antioxidants*. 2021;10:154. doi: 10.3390/antiox10020154
205. Ribot JC, Lopes N, Silva-Santos B. $\gamma\delta$ T cells in tissue physiology and surveillance. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(4):221–232. doi: 10.1038/s41577-020-00452-4
206. Rogan MM, Black KE. Dietary energy intake across the menstrual cycle: a narrative review. *Nutr Rev*. 2023;81(7):869-886. doi: 10.1093/nutrit/nuac094
207. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2019;97(8):548-562. doi:10.2471/BLT.18.228486
208. Saei Ghare Naz M, Farahmand M, Dashti S, Ramezani Tehrani F. Factors Affecting Menstrual Cycle Developmental Trajectory in Adolescents: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2022;20(1):e120438. doi:10.5812/ijem.120438
209. Sahiledengle B, Atlaw D, Kumie A, Tekalegn Y, Woldeyohannes D, Agho KE. Menstrual hygiene practice among adolescent girls in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262295. doi:10.1371/journal.pone.0262295

210. Salih Y, Almutairi GS, Alhumaidi NH, Alhabardi N, Adam I. Abnormal Uterine Bleeding Among Rural Adolescent Schoolgirls: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024;61(1):33. doi: 10.3390/medicina61010033
211. Sasanpour P, Ghasemi M, Nazemian M, Noori N, Ansari H. Evaluation of Tumor Markers (CEA, CA 15-3, CA 125) in Endometrial Cancer Differentiation and Abnormal Uterine Bleeding. *J Obstet, Gynecol Cancer Research*. 2024;9(2):150-153. doi: 10.30699/jogcr.9.2.150
212. Sauvan M, Pourcelot AG, Fournet S, Fernandez H, Capmas P. Office hysteroscopy for postmenopausal women: Feasibility and correlation with transvaginal ultrasound. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(10):505-510. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.08.018
213. Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 785. *Obstet Gynecol*. 2019;134(3):e71-e83. doi: 10.1097/AOG.0000000000003411
214. Shannon CL, Klausner JD. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(1):137-143. doi:10.1097/MOP.0000000000000578
215. Sharp GC, De Giorgio L. Menarche, Menstruation, Menopause and Mental Health (4M): a consortium facilitating interdisciplinary research at the intersection of menstrual and mental health. *Front Glob Womens Health*. 2023;4:1258973. doi:10.3389/fgwh.2023.1258973
216. Sharygin D, Koniaris LG, Wells C, Zimmers TA, Hamidi T. Role of CD14 in human disease. *Immunology*. 2023;169(3):260-270. doi: 10.1111/imm.13634
217. Shenkman JL, Neubauer LC, Mason L, Oruko K, Alexander K, Phillips-Howard PA, et al. Building menstrual health and hygiene-supportive environments: exploring teachers' experience in rural Western Kenya. *Front Public Health*. 2023;11:1206069. doi:10.3389/fpubh.2023.1206069

218. Shi G, Liu L, Cao Y, et al. Inhibition of neutrophil extracellular trap formation ameliorates neuroinflammation and neuronal apoptosis via STING-dependent IRE1 α /ASK1/JNK signaling pathway in mice with traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):222. doi: 10.1186/s12974-023-02903-w

219. Simpson WL, Chaudhry H, Kotlus RH. Chapter 54. Pediatric Pelvic Sonography. In: Rumack CM, Levine D., eds. *Diagnostic ultrasound: 5th ed.* Philadelphia: Elsevier, 2018. P. 1870-1919

220. Singh P, Nandi N, Najam R, Agarawal S. Study of Etiological Factors of Abnormal Uterine Bleeding in adolescent age group. *JMSCR*. 2020;08(08):166-175. doi:10.18535/jmscr/v8i8.32

221. Sinharoy SS, Chery L, Patrick M, Conrad A, Ramaswamy A, Stephen A, et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and associations with physical health and wellbeing in low-income and middle-income countries: a multinational cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2023;11(11):e1775-e1784. doi:10.1016/S2214-109X(23)00416-3

222. Siregar MFG, Tambunan RS. Challenges in Managing AUB-C in Adolescence with Acute Lymphoblastic Leukemia in North Sumatera, Indonesia: A Case Report. *Open Access Maced J Med Sci*. 2023;11(C):84-88. doi:10.3889/oamjms.2023.11059

223. Skoryk OD, Horila MV. Oxidative stress and disruption of the antioxidant defense system as triggers of diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2023;14(4): 665-672. doi: 10.15421/022395

224. Söderman L, Edlund M, Marions L. Prevalence and impact of dysmenorrhea in Swedish adolescents. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(2):215-221. doi:10.1111/aogs.13480

225. Sommer M, Torondel B, Hennegan J, Phillips-Howard PA, Mahon T, Motivans A, et al. How addressing menstrual health and hygiene may enable progress across the Sustainable Development Goals. *Glob Health Action*. 2021;14(1):1920315. doi:10.1080/16549716.2021.1920315

226. Starkauskaitė S, Bumbulienė Z. Abnormal uterine bleeding in adolescents: causes, challenges and concerns. *Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism*. 2023;3:099-102 doi: 10.53260/grem.22302036

227. Stuehr DJ, Haque MM. Nitric oxide synthase enzymology in the 20 years after the Nobel Prize. *Br J Pharmacol*. 2019;176(2):177-188. doi: 10.1111/bph.14533

228. Sun L, Jiang Y, Gao H, He Y, Song P, Shen Q, et al. Patterns of Pediatric and Adolescent Gynecologic Problems in China: A Hospital-Based Retrospective Study of 97,252 Patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022;35(4):444-449. doi:10.1016/j.jpag.2022.01.010

229. Tanner J. Recentering During Emerging Adulthood: A Critical Turning Point in Life Span Human Development. In: Arnett JJ, Tanner JL, eds. *Emerging adults in America: Coming of age in the 21st century*. Washington, DC: American Psychological Association; 2006. P. 21-55.

230. Tavassolifar MJ, Vodjgani M, Salehi Z, Izad M. The Influence of Reactive Oxygen Species in the Immune System and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Autoimmune Dis*. 2020;2020:5793817. doi: 10.1155/2020/5793817

231. Taylor CT, Scholz CC. The effect of HIF on metabolism and immunity. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(9):573-587. doi: 10.1038/s41581-022-00587-8

232. Teede H, Misso M, Costello M et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Melbourne: Monash University, 2018. Available from: https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf

233. Tehrani FR, Amiri M. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Challenges in Diagnosis and Treatment. *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2019;17:e91554. doi: 10.5812/ijem.91554

234. Tingen CM, Halvorson LM, Bianchi DW. Revisiting menstruation: the misery, mystery, and marvel. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):617-618. doi:10.1016/j.ajog.2020.06.007
235. Trépanier LCM, Lamoureux É, Bjornson SE, Mackie C, Alberts NM, Gagnon MM. Smartphone apps for menstrual pain and symptom management: A scoping review. *Internet Interv.* 2023;31:100605. doi:10.1016/j.invent.2023.100605
236. Triarico S, Capozza MA, Mastrangelo S, Attinà G, Maurizi P, Ruggiero A. Gynecological cancer among adolescents and young adults (AYA). *Ann Transl Med.* 2020;8(6):397. doi:10.21037/atm.2020.02.41
237. Tricoli JV, Bleyer A. Adolescent and Young Adult Cancer Biology. *Cancer J.* 2018;24(6):267-274. doi: 10.1097/PPO.0000000000000343
238. Tsysar YV, Andriiets OA, Dubyk LV, Dyak KV, Radu RM. Genetic screening of PLA1/PLA2 polymorphous marker of integrin beta 3 (ITGB3) GP IIIA gene in adolescent girls with puberty menorrhagia. *J Med Life.* 2023;16(2):261-266. doi: 10.25122/jml-2022-0350
239. Tuchkina I, Blagoveshchensky R. Prognosis of abnormal uterine bleeding in women of reproductive age with extragenital disorders. *ScienceRise: Medical Science.* 2023;1(52):21-24. doi: 10.15587/2519-4798.2023.275503
240. Tuchkina I, Vygivska LA, Novikova AA. Abnormal uterine bleeding in adolescents: current state of the problem. *Wiad. lek.* 2020;LXXIII(8):1752-1755. doi: 10.36740/WLek202008130
241. Ucciferri CC, Dunn SE. Effect of puberty on the immune system: Relevance to multiple sclerosis. *Front Pediatr.* 2022;10:1059083. doi: 10.3389/fped.2022.1059083
242. Uhasai K, Naik D, Rathnamma R. Efficacy of MRI Over Ultrasound in Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding With Histopathological Correlation. *Cureus.* 2023;15(5):e38560. doi: 10.7759/cureus.38560
243. Vahedi A, Bigdelou P, Farnoud AM. Quantitative analysis of red blood cell membrane phospholipids and modulation of cell-macrophage

interactions using cyclodextrins. *Sci. Rep.* 2020;10:15111. doi: 10.1038/s41598-020-72176-3

244. Van Gerwen OT, Muzny CA, Marrazzo JM. Sexually transmitted infections and female reproductive health. *Nat Microbiol.* 2022;7(8):1116-1126. doi:10.1038/s41564-022-01177-x

245. Viganò S, Smedile A, Cazzella C, Marra P, Bonaffini PA, Sironi S. Abnormal Uterine Bleeding: A Pictorial Review on Differential Diagnosis and Not-So-Common Cases of Interventional Radiology Management. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(8):798. doi: 10.3390/diagnostics14080798

246. Wang S, Arizmendi CJ, Blalock DV, Chen D, Lin L, Thissen D, et al. Health-related quality of life profiles in adolescents and young adults with chronic conditions. *Qual Life Res.* 2023;32(11):3171-3183. doi:10.1007/s11136-023-03463-5

247. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, Kołnierzak T, Nowaczewska M, Malinowski B. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment? *Nutrients.* 2020;12(6):1784. doi: 10.3390/nu12061784

248. Wiewiora M, Piecuch J, Sedek L, Mazur B, Sosada K. The effects of obesity on CD47 expression in erythrocytes. *Cytom. Part B Clin. Cytom.* 2017;92:485-491. doi: 10.1002/cyto.b.21232

249. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Gynecologic Malignancies in Children and Adolescents: How Common is the Uncommon? *J Clin Med.* 2021;10(4):722. doi:10.3390/jcm10040722

250. World Health Organization. Adolescent health [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_2 [Last cited on 2025 March 15]

251. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016. World Health Organization. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/246208> [Last cited on 2025 March 15]

252. World Health Organization. Sexual and Reproductive Health and Research (SRH) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research/key-areas-of-work/sexual-health/defining-sexual-health> [Last cited on 2025 March 15]

253. Xu Y, Xie D. Prediction of Factors Associated with Abnormal Uterine Bleeding by Transvaginal Ultrasound Combined with Bleeding Pattern. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:5653250. doi: 10.1155/2022/5653250

254. Xue J, Xu L, Zhu H, Bai M, Li X, Zhao Z, Zhong H, Cheng G, Li X, Hu F, Su Y. CD14+CD16- monocytes are the main precursors of osteoclasts in rheumatoid arthritis via expressing Tyro3TK. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):221. doi: 10.1186/s13075-020-02308-7

255. Yanatori I, Kishi F. DMT1 and iron transport. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:55-63. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.020

256. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(Suppl 1):1-6. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200

257. Yu B, Li Q, Zhou M. LPS-induced upregulation of the TLR4 signaling pathway inhibits osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells under inflammatory conditions. *Int J Mol Med.* 2019;43(6):2341-2351. doi: 10.3892/ijmm.2019.4165

258. Zhang CY, Li H, Zhang S, Suharwardy S, Chaturvedi U, Fischer-Colbrie T, et al. Abnormal uterine bleeding patterns determined through menstrual tracking among participants in the Apple Women's Health Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(2):213.e1-213.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2022.10.029

259. Zhu X, Zhu J. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8011. doi: 10.3390/ijms21218011

260. Zia A, Jain S, Kouides P, Zhang S, Gao A, Salas N, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter

prospective US cohort. *Haematologica*. 2020;105(7):1969-1976.
doi:10.3324/haematol.2019.225656.

261. Zia A, Stanek J, Christian-Rancy M, Ahuja SP, Savelli S, O'Brien SH. Utility of a screening tool for haemostatic defects in a multicentre cohort of adolescents with heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2018;24(6):957-963.
doi:10.1111/hae.13609

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Наконечна ОА, Вигівська ЛА, **Плехова ОО**. Генерація активних форм кисню в лейкоцитах при аномальних маткових кровотечах пубертатного періоду. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2024;2(54):41-46 *(Здобувачка провела клінічні дослідження, статистичне оброблення одержаних результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку)*.

2. Vygivska LA, Radzishavska YB, **Pliekhova OO**. Features of pregnancy and childbirth in mothers and girls suffering from abnormal uterine bleeding during puberty. Wiad Lek. 2024;77(9):1740-1744. doi: 10.36740/WLek/193759 *(Здобувачка провела клінічні дослідження, статистичне оброблення одержаних результатів, узагальнила результати, підготувала статтю до друку)*.

3. Vygivska LA, Nakonechna OA, **Pliekhova OO**. Generation of reactive oxygen species in erythrocytes and eryptose processes in adolescents with abnormal uterine bleeding. Bulletin of problems in biology and medicine. 2024;4(175):275-283. doi: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-275-282 *(Здобувачка провела клінічні дослідження, узагальнила результати, підготувала статтю до друку)*.

4. Vygivska LA, **Pliekhova OO**. Ultrasonic and doplerometric characteristics of the state of pelvic organs in pubertate girls with abnormal uterine bleeding depending on the degree of anemia severity. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1(176):174-183. doi: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-174-183 *(Здобувачка провела клінічні дослідження, узагальнила результати, підготувала статтю до друку)*.

5. Tuchkina I, **Pliekhova O**. Abnormal uterine bleeding in adolescents as a common medical problem of demographic situation in Ukraine. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;270:e68. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.231.

6. **Pliekhova O**, Vygivska L. Abnormal uterine bleeding in adolescent girls against the backdrop of stressful situations. In: *Scientific forum: theory and practice of research: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference*; 2024 April 5; Valencia. Valencia, Kingdom of Spain: International Center of Scientific Research; 2024. P. 81.

7. **Pliekhova O**. The peculiarities of the establishment of menstrual function in the pubertal period. *Пріоритетні напрямки перинатальної медицини: матеріали V міжнародної наук.-практ. конф.*; 2024 Квіт. 19; Харків. Харків: ХНМУ; 2024. С. 94-97.

8. **Плехова ОО**. Структура екстрагенітальної патології в дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів*; 2024 Січ. 20-22; Харків. Харків: ХНМУ; 2024. С. 234-235.

9. Вигівська ЛА, **Плехова ОО**, Благовещенський РС. Особливості функції щитоподібної залози в дівчат пубертатного періоду з аномальними матковими кровотечами. *Світ наукових досліджень. Вип. 35: Матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції*; 2024 Листоп. 20-21; Тернопіль. Тернопіль: ФОП Шпак В. Б.; 2024. С. 227-230.

10. **Pliekhova ОО**. Hormonal background characteristics in pubertal girls with abnormal uterine bleeding depending on anemia severity. *Охорона здоров'я дітей та підлітків*. 2024;1-2:270.

11. Вигівська ЛА, **Плехова ОО**. Особливості кровообігу в маткових артеріях при аномальних маткових кровотечах у дівчат пубертатного періоду. *Охорона здоров'я дітей та підлітків*. 2024;1-2:246.

12. **Плєхова ОО**, Благовещенський РЄ, Ракитянський ІЮ. Прогнозування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 Лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025. С. 37-39.

13. **Плєхова ОО**, Благовещенський РЄ, Ракитянський ІЮ. Лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 Лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025. С. 35-37.

14. Vygivska LA, Rudenko LA, **Pliekhova ОО**, Rakytianskyi IY. Abnormal uterine bleeding and its causes. Literature review. Pol Merkur Lekarski. 2024;52(4):457-461. doi: 10.36740/Merkur202404112 *(Здобувачка вивчила дані сучасної світової літератури, проаналізувала й узагальнила отримані дані, підготувала статтю до друку).*

15. Vygivska LA, Blahoveshchenskyi RY, Blahoveshchenskyi YV, Radzischevska YB, Guz IA, Buhaiova OV, **Pliekhova ОО**. Characteristics of the hormonal background in women with abnormal uterine bleeding and extragenital disorders. Wiad Lek. 2024;77(7):1346-1353. doi: 10.36740/WLek202407107 *(Здобувачка провела клінічні дослідження, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

16. **Плєхова ОО**. Сучасний стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків та проблеми аномальних маткових кровотеч як його складової (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2024;1(172):61-69. doi: 10.29254/2077-4214-2024-1-172-61-69 *(Здобувачка вивчила дані сучасної світової літератури, проаналізувала й узагальнила отримані дані, підготувала статтю до друку).*

Додаток Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова»

Харківської міської ради
Євгеній БЛАГОВЕЩЕНСЬКИЙ



«24» березня 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)

Метод лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду

2. Ким і коли запропоновано *Плехова О.О., Вигівська Л.А., Благовещенський Р.Є., 2025 р.*
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо)
Плехова О.О., Благовещенський Р.Є., Ракитянський І.Ю. Лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжсвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 35.
4. Де і коли введено в Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова» Харківської міської ради
5. Результати застосування методу за період з 2021-2025 рр.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) *В залежності від типу АМК у дівчат ПП застосовано схему лікування даного патологічного стану.*

Відповідальний(і) за впровадження медичний директор з акушерської та гінекологічної допомоги **Копітько Сергій Миколайович**

24.03.2025

(дата)

(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова»



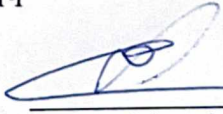
«24» березня 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)
Спосіб прогнозування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду
2. Ким і коли запропоновано *Плехова О.О., Вигівська Л.А., Благовещенський Р.Є. Радзішевська Є.Б., 2025 р.*
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо)
Плехова О.О., Благовещенський Р.Є., Ракитянський І.Ю. Прогнозування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 35.
4. Де і коли впроваджено в Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова» Харківської міської ради
5. Результати застосування методу за період з 2021-2025 рр.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) *За показниками гормонального фону, а саме рівня прогестерона в сироватці крові та пульсаційним індексом у матковій артерії створено математичну модель прогнозування ризику виникнення аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду*
7. Зауваження, пропозиції - відсутні

Відповідальний(і) за впровадження медичний директор з акушерської та гінекологічної. допомоги Копітько Сергій Миколайович

24 березня 2025
(дата)


(підпис)

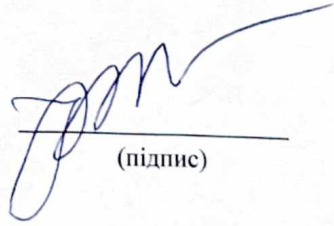

 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. Ігор Завгородній
 «12» березня 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)
Метод лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду
2. Ким і коли запропоновано *Плехова О.О., Вигівська Л.А., Благовещенський Р.Є., 2025 р.*
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо)
Плехова О.О., Благовещенський Р.Є., Ракитянський І.Ю. Лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжсвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 35.
4. Де і коли впроваджено в науково-педагогічну діяльність кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету.
5. Результати застосування методу за період з 2021-2025 рр.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) *В залежності від типу АМК у дівчат ПП застосовано схему лікування даного патологічного стану.*
Відповідальний(і) за впровадження завідувач кафедри акушерства та гінекології №3 ХНМУ д.мед.н., проф. Лахно І.В.

12.03.2025

(дата)


 (підпис)



 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. Ігор Завгородній
 «12» березня 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)
Спосіб прогнозування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду
2. Ким і коли запропоновано *Плехова О.О., Вигівська Л.А., Благовещенський Р.Є. Радзішевська Є.Б., 2025 р.*
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо)
Плехова О.О., Благовещенський Р.Є., Ракитянський І.Ю. Прогнозування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 35.
4. Де і коли впроваджено в науково-педагогічну діяльність кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету.
5. Результати застосування методу за період з 2021-2025 рр.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) *За показниками гормонального фону, а саме рівня прогестерона в сироватці крові та пульсаційним індексом у матковій артерії створено математичну модель прогнозування ризику виникнення аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду*
7. Зауваження, пропозиції - відсутні

Відповідальний(і) за впровадження завідувач кафедри акушерства та гінекології №3 ХНМУ д.мед.н., проф. Лахно. І.В.

12 березня 2025
(дата)


(підпис)


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. Ігор Завгородній
 «12» березня 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)
Спосіб прогнозування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду
2. Ким і коли запропоновано *Плехова О.О., Вигівська Л.А., Благовещенський Р.Є. Радзішевська Є.Б., 2025 р.*
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо)
Плехова О.О., Благовещенський Р.Є., Ракитянський І.Ю. Прогнозування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 35.
4. Де і коли впроваджено в науково-педагогічну діяльність кафедри акушерства, гінекології, дитячої гінекології та медичної генетики Харківського національного медичного університету.
5. Результати застосування методу за період з 2021-2025 рр.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) *За показниками гормонального фону, а саме рівня прогестерона в сироватці крові та пульсаційним індексом у матковій артерії створено математичну модель прогнозування ризику виникнення аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду*
7. Зауваження, пропозиції - відсутні

Відповідальний(і) за впровадження завідувачка кафедри акушерства, гінекології, дитячої гінекології та медичної генетики ХНМУ
 д.мед.н., проф. Гречаніна О.Я.

12.03.2025
 (дата)

О.Гречаніна
 (підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. Ігор Завгородній
 «12» березня 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)
Метод лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду
2. Ким і коли запропоновано *Плехова О.О., Вигівська Л.А., Благовещенський Р.Є., 2025 р.*
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо)
Плехова О.О., Благовещенський Р.Є., Ракитянський І.Ю. Лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2025 лют. 5-7; Харків. Харків: ХНМУ; 2025, с. 35.
4. Де і коли впроваджено в науково-педагогічну діяльність кафедри акушерства, гінекології, дитячої гінекології та медичної генетики Харківського національного медичного університету.
5. Результати застосування методу за період з 2021-2025 рр.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) *В залежності від типу АМК у дівчат ПП застосовано схему лікування даного патологічного стану.*
Відповідальний(і) за впровадження завідувачка кафедри акушерства, гінекології, дитячої гінекології та медичної генетики ХНМУ
 д.мед.н., проф. Гречаніна О.Я.

12.03.2025
(дата)

О.Я. Гречаніна
(підпис)

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:21:16 26.05.2025

Назва файлу з підписом: Дисертація Плехова.pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 11.1 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація Плехова.pdf

Розмір файлу без підпису: 12.3 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ПЛЄХОВА ОЛЕСЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

П.І.Б.: ПЛЄХОВА ОЛЕСЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3485704724

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:21:13 26.05.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000D7D8CC01CDFC5506

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00