

Особенности лечения железодефицитной анемии у девушек с маточными кровотечениями пубертатного периода на фоне хронического описторхоза

Евтушенко И.Д.¹, Сидорова М.М.¹, Сотникова Л.С.¹, Дыгай А.М.²

The main features of treatment in patients with iron deficiency anemia, which is a consequence of juvenile uterine bleeding with chronic opisthorchiasis

Yevtushenko I.D., Sidorova M.M., Sotnikova L.S., Dygai A.M.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Евтушенко И.Д., Сидорова М.М., Сотникова Л.С., Дыгай А.М.

В статье представлены результаты сравнительной оценки клинической эффективности и переносимости препарата поэтам, содержащего сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к рекомбинантному эритропоэтину человека, и препарата железа (железа сульфат 325 мг) при анемии вследствие маточных кровотечений пубертатного периода.

Ключевые слова: маточные кровотечения пубертатного периода, хронический описторхоз, железодефицитная анемия, поэтам.

This article is presented with the results of comparing assessment of clinical efficiency and medicine portability. This medicine is a stimulator of hematopoiesis (poetam- medicine which contains affinnno refined antibodies to human recombinant erythropoietin). Besides there were represented the results of treatment with iron-containing medicine (Sulfate of iron 325 mg) which helps in case of anemia which is a consequence of juvenile uterine bleeding in puberty.

Key words: juvenile uterine bleeding, anemia, chronic opisthorchiasis, poetam.

УДК 616.155.194.8-02:618.174-085:616.995.122.21-036.12

Введение

Маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП) являются актуальной проблемой в подростковой гинекологии. МКПП наиболее частое гинекологическое заболевание (до 40%), с которым девочки обращаются к гинекологу в пубертатный период. Нарушения менструального цикла в последующие годы жизни пациенток, в анамнезе которых были МКПП, сохраняются в 85% случаев, 80% страдают первичным бесплодием, до 8% — невынашиванием, повышается риск развития гиперпластических процессов эндометрия и рака молочной железы. Актуальность проблемы в период полового развития обусловлена стойкой тенденцией маточных кровотечений к рецидивам [1—3, 6, 12, 14].

Рецидивирующее и затяжное течение МКПП приводит к развитию основного осложнения — хронической постгеморрагической железодефицитной анемии (ЖДА), которая еще

больше усугубляет дезадаптацию подростка и снижает его трудоспособность [7, 8].

По данным всероссийской диспансеризации детей (2002), заболевания органов пищеварения являются самой распространенной патологией (13 647 случаев на 100 тыс. детей). В Томской области описторхозная инвазия занимает первое место в заболеваемости детей до 14 лет. Известно, что хронический описторхоз с развитием патологии гепатобилиарной системы и синдрома мальабсорбции также может быть причиной железодефицитной анемии и усугублять ее течение.

Актуальность проблемы железодефицитной анемии обусловлена невозможностью нормального функционирования в условиях дефицита железа многих систем организма. Известно, что железо не только играет ключевую роль в связывании, транспортировке и депонировании кислорода гемоглобином и миоглобином, но и является важнейшим кофактором для ферментов, участвующих во многих биохимиче-

ских процессах в организме — в митохондриальной дыхательной цепи, цитратном цикле, синтезе ДНК, метаболизме коллагена, тирозина, катехоламинов. Дефицит железа в организме приводит к нарушениям функций различных органов и систем: формированию астенического синдрома, поражению слизистой оболочки пищеварительного тракта, изменениям кожи, ногтей и волос, снижению уровня факторов неспецифической защиты организма, различным патологическим изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы — от тахикардии и гипотензии до развития анемической дисметаболической миокардиодистрофии [3]. В патогенезе ЖДА решающее значение имеют недостаток поступления железа в костный мозг к клеткам-предшественникам эритроцитов, нарушение синтеза гемоглобина, усиление неэффективного эритропоэза, сокращение пула клеток эритроидного ряда, снижение продолжительности жизни циркулирующих эритроцитов вследствие нарушений структуры липидного состава мембран и дефицита ферментов антиоксидантной защиты [4].

Лечение железодефицитной анемии вследствие МКПП является одной из приоритетных задач для врача на момент обращения пациентки.

В связи с этим большой интерес вызывает проведение комплексной терапии анемии, которая не только восполняла бы дефицит железа в организме, но и была бы патогенетически обоснована с точки зрения всех имеющихся нарушений в эритроэне.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния периферического звена эритроэна при маточных кровотечениях пубертатного периода и оптимизация лечения железодефицитной анемии с применением препарата поэтама, содержащего сверхмалые дозы антител к эритропоэтину человека.

Материал и методы

Обследованы 60 девушек-подростков с МКПП, осложненными хронической постгеморрагической анемией на фоне хронического описторхоза. Критерии отбора: наличие на момент обследования маточного кровотечения; возраст от 13 до 18 лет; анемия (легкой и средней степени тяжести); отсутствие заболеваний системы гемостаза; инфекционный индекс не более 2—2,5; хронический описторхоз в латентной фазе, отсутствие органических заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы.

Девушки были разделены случайным образом на три группы в зависимости от варианта фармакологической коррекции анемии. В первую вошли 20 человек, принимавших препарат железа (сульфат железа 325 мг). Во вторую группу вошли 20 человек, принимавших для лечения анемии только поэтам 3 раза в день сублингвально. Третью группу составили девушки, которые получали комплексное лечение анемии, состоящее из препарата железа (сульфат железа 325 мг) и стимулятора гемопоэза поэтама, который принимали 3 раза в день сублингвально. Переносимость поэтама была хорошей у всех девушек.

Комплексная оценка состояния периферического звена эритроэна у девушек с МКПП проводилась в период кровотечения. Изучали показатели периферической крови: количество эритроцитов и ретикулоцитов, уровень гемоглобина, цветовой показатель и гематокрит на автоматическом гематологическом анализаторе «Abacus» версии 2.3 (Австрия). Определение величины сухой массы эритроцитов производили методом интерферометрии (Козинец Г.И. и соавт., 1980; Гольдберг Е.Д. и соавт., 1983) с помощью поляризационно-интерференционного микроскопа «Biolar Pl» (фирма «PZO», Польша).

Концентрацию железа в сыворотке крови исследовали стандартным диагностическим набором фирмы «Corma». Общую железосвязывающую способность сыворотки, трансферрин и сывороточный ферритин определяли биохимическим методом с помощью наборов «Био-ла-тест» фирмы «Lahema» (Чехия). Поверхностную архитектуру эритроцитов периферической крови оценивали методом электронной сканирующей микроскопии. Образцы крови готовили по методике Г.И. Козинца и соавт. (1982). Полученные образцы изучали в электронном микроскопе РЭМ-200. На каждой образце у 50 произвольно выбранных эритроцитов измеряли диаметр и размер центральной впадины. Соотношение различных морфологических типов эритроцитов изучали в 1 тыс. клеток у каждой пациентки. Вычисляли процентное соотношение каждого типа клеток согласно классификации Г.И. Козинца и соавт. (1986).

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы Statistica 6.0 for Windows. Данные представлены в виде $X \pm m$, где X — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего. Проверку достоверности различий производили с использованием непарамет-

рических критериев. Достоверность различий проверяли при помощи *U*-критерия Манна—Уитни (сравнение попарно независимых групп данных), *W*-критерия Вилкоксона (сравнение попарно связанных групп данных при исследовании динамики показателя внутри группы) (С. Гланц). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ клинического материала показал, что средний возраст пациенток с МКПП в исследовании составил $(15,2 \pm 0,1)$ года. Средний возраст появления менархе $(13,2 \pm 0,5)$ года.

Эффективность назначенной терапии оценивали на 1-й и 30-й день терапии по возрастающему количеству эритроцитов $(3,7 \pm 4,7 \cdot 10^{12})$, величине прироста гемоглобина (2 г/л в сутки, 110—135 г/л), цветового показателя (0,85—1,05), по количеству ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз, увеличение количества ретикулоцитов в 2—4 раза от исходного на 7-е сут терапии), по увеличению сухой массы эритроцитов (24—34 пг) и показателям эритроцитограммы (исчезновение дегенеративных форм). Анализировали показатели обмена железа на 1-й и 30-й день терапии для оценивания восполнения депо железа (общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) (50—84 мкмоль/л), сывороточное железо $(7,16—26,85 \text{ мкмоль/л})$, ферритин $((45,5 \pm 4,58) \text{ мкг/л})$) [2, 13].

Показатели красной крови на момент начала лечения у пациенток всех трех групп не имели достоверных различий (табл. 1). У всех была отмечена железодефицитная анемия, выражавшаяся в снижении уровня гемоглобина в периферической крови на 16,5—17,3% (легкая и средняя степень тяжести анемии) ($p < 0,001$ во всех трех случаях) по сравнению с показателями возрастной нормы (табл. 1). Вместе с тем количество эритроцитов в периферической крови девушек достоверно отличалось от должных значений этого показателя только в группе 2 (на 7%), тогда как в остальных группах показатель лишь имел тенденцию к снижению. Количество незрелых форм эритроцитов в начале лечения достоверно отличалось от контрольного показателя в группах 2 и 3 (в 1,3 раза в обоих случаях).

Клинические проявления ЖДА сопровождалось изменением концентрации железа в сыворотке крови в начальный момент наблюдения за пациентками с МКПП. Так, во всех трех группах отмечалось снижение уровня сывороточного железа в среднем в 2,2—2,9 раза по сравнению с показателями нормы (табл. 2). Наиболее выраженное уменьшение показателя сывороточного железа выявлено в группе 3.

ОЖСС, отражающая количество железа, которое может быть связано за счет свободного трансферрина, напротив, у девушек трех групп оказалась сниженной против аналогичного показателя в норме ($p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,01$). При этом сравнительный анализ ОЖСС не выявил достоверных различий этой характеристики обмена железа в организме в разных группах (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика динамики показателей красной крови пациенток с МКПП на фоне хронического описторхоза в зависимости от метода терапии, $X \pm m$

| Показатель состояния красной крови | | Группа | | | Норма | Уровень значимости различий показателей в зависимости от лечения, p | | |
|------------------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------|---|--------|--------|
| | | 1 (Fe) | 2 (позтам) | 3 (Fe + позтам) | | 1—2 | 1—3 | 2—3 |
| Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$ | Начало лечения | $3,70 \pm 0,09$ | $3,59 \pm 0,09^*$ | $3,72 \pm 0,09$ | $4,46 \pm 0,04$ | 0,32 | 0,88 | 0,32 |
| | Через 30 дней | $3,90 \pm 0,10^\#$ | $4,24 \pm 0,09^{*\#}$ | $4,27 \pm 0,08^{*\#}$ | | 0,020 | 0,009 | 0,98 |
| Гемоглобин, г/л | Начало лечения | $100,55 \pm 1,61^{***}$ | $100,85 \pm 1,23^{***}$ | $99,75 \pm 1,99^{***}$ | $121,91 \pm 14,19$ | 0,84 | 0,98 | 0,88 |
| | Через 30 дней | $114,20 \pm 0,73^{*\#}$ | $110,45 \pm 0,71^{*\#}$ | $123,00 \pm 1,27^\#$ | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Цветовой показатель, усл. ед. | Начало лечения | $0,83 \pm 0,03^{**}$ | $0,85 \pm 0,02^*$ | $0,81 \pm 0,02^{***}$ | $0,91 \pm 1,53$ | 0,47 | 0,86 | 0,23 |
| | Через 30 дней | $0,89 \pm 0,03^{*\#}$ | $0,79 \pm 0,02^{*\#}$ | $0,87 \pm 0,02^{*\#}$ | | 0,001 | 0,96 | 0,002 |
| Ретикулоциты, % | Начало лечения | $9,24 \pm 0,88$ | $8,24 \pm 0,82^*$ | $8,50 \pm 0,72^*$ | $8,39 \pm 8,04$ (без терапии) | 0,32 | 0,35 | 0,75 |
| | Через 30 дней | $12,65 \pm 0,27^{*\#}$ | $17,70 \pm 0,55^{*\#}$ | $14,60 \pm 0,37^{*\#}$ | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями нормы; # — $p < 0,001$ по сравнению с предыдущей точкой наблюдения.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей обмена железа девушек с МКПП, осложненными анемией на фоне хронического описторхоза в зависимости от метода терапии, $X \pm m$

| Показатель обмена железа | | Группа | | | Норма | p | | |
|-------------------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------|--------|-------|--------|
| | | 1 (Fe) | 2 (позтам) | 3 (Fe + позтам) | | 1—2 | 1—3 | 2—3 |
| Сывороточное железо, мкмоль/л | Начало лечения | 6,33 ± 0,22*** | 7,32 ± 0,48*** | 5,82 ± 0,31*** | 17,4 ± 1,4 | 0,021 | 0,18 | 0,004 |
| | Через 30 дней | 16,31 ± 0,90# | 8,85 ± 0,61***.# | 16,18 ± 0,77# | | <0,001 | 0,88 | <0,001 |
| ОЖСС, мкмоль/л | Начало лечения | 90,10 ± 1,28*** | 88,25 ± 2,34** | 89,70 ± 2,53** | 62,2 ± 1,2 | 0,70 | 0,81 | 0,52 |
| | Через 30 дней | 82,15 ± 2,07 | 87,29 ± 2,16** | 83,41 ± 1,91 | | 0,042 | 0,34 | 0,046 |
| Ферритин, мкг/л | Начало лечения | 37,12 ± 1,66 | 32,59 ± 1,08** | 33,71 ± 1,76* | 48,8 ± 2,4 | 0,18 | 0,042 | 0,001 |
| | Через 30 дней | 41,43 ± 2,54 | 34,05 ± 1,14* | 40,99 ± 2,05 | | 0,038 | 0,45 | 0,043 |

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — уровень значимости различий по сравнению с показателями нормы; # — $p < 0,001$ по сравнению с предыдущей точкой наблюдения.

Ферритин сыворотки крови девушек из 1-й группы имел тенденцию к снижению, а в группах 2 и 3 оказался ниже этого показателя в норме достоверно ($p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,05$). При этом вновь наиболее выраженное снижение показателя выявлено у пациенток с МКПП из группы 3 (табл. 2).

По данным интерферометрического исследования эритроцитов, ЖДА средней и легкой степени тяжести на фоне хронического описторхоза является фактором, снижающим показатели массы сухого вещества эритроцитов: во всех трех группах указанный параметр состояния метаболизма клеток красной крови достоверно отличался ($p < 0,01$ во всех трех случаях) от такового в норме (табл. 3). При этом статистически значимые различия в показателях сухой массы эритроцитов у па-

циенток выявлены не были ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что наличие ЖДА не сказывалось на количестве морфологически измененных форм эритроцитов: число стоматоцитов, акантоцитов и прочих форм клеток с патологией мембраны у пациенток всех групп не отличалось от такового в норме. При этом наличие анемии формировало тенденцию к изменению распределения морфологически измененных форм клеток. Она выражалась в присутствии единичного числа дакриоцитов (эритроциты каплевидной формы), дегенеративных и деформированных клеток красной крови у пациенток. Вместе с тем показатели состояния мембран эритроцитов у всех обследованных укладывались в границы нормальных значений, и число морфологически измененных форм клеток не превышало 3%.

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей эритроцитограммы девушек с МКПП и анемией на фоне хронического описторхоза в зависимости от метода терапии и девушек с МКПП без анемии на фоне хронического описторхоза, $X \pm m$

| Показатель эритроцитограммы | | Группа | | | Норма |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------|------------------------------|--------------|
| | | 1 (Fe) | 2 (позтам) | 3 (Fe + позтам) | |
| До лечения | Сухая масса эритроцитов, пг | 27,24 ± 0,86** | 27,19 ± 0,64** | 27,28 ± 0,96** | 33,42 ± 0,26 |
| | Стоматоциты, % | 0,53 ± 0,04* | 0,55 ± 0,03 | 0,54 ± 0,02 | 0,50 ± 0,01 |
| | Акантоциты, % | 0,54 ± 0,04 | 0,54 ± 0,05 | 0,56 ± 0,03 | 0,52 ± 0,02 |
| | Эхиноциты, % | 0,65 ± 0,02* | 0,52 ± 0,07 | 0,54 ± 0,05 | 0,63 ± 0,02 |
| | Дакриоциты, % | 0,01 ± 0,01 | 0,01 ± 0,01 | 0,01 ± 0,01 | 0 |
| | Дегенеративно измененные, % | 0,01 ± 0,01 | 0,02 ± 0,02 | 0,02 ± 0,02 | 0 |
| | Деформированные, % | 0,01 ± 0,01 | 0,01 ± 0,01 | 0,01 ± 0,01 | 0 |
| 30-й день лечения | Сухая масса эритроцитов, пг | 28,66 ± 0,99 $p^1 < 0,05$ | 27,24 ± 0,75** | 28,81 ± 0,95 $p^1 < 0,05$ | 33,42 ± 0,26 |
| | Стоматоциты, % | 0,51 ± 0,03 | 0,52 ± 0,04 | 0,51 ± 0,02 | 0,50 ± 0,01 |
| | Акантоциты, % | 0,51 ± 0,02 | 0,47 ± 0,04 | 0,54 ± 0,03 | 0,52 ± 0,02 |
| | Эхиноциты, % | 0,53 ± 0,07 | 0,55 ± 0,02 | 0,61 ± 0,06 | 0,63 ± 0,02 |
| | Дакриоциты, % | 0 | 0,01 ± 0,01 | 0 | 0 |
| | Дегенеративно измененные, % | 0 | 0,02 ± 0,02 | 0 | 0 |
| | Деформированные, % | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — уровень значимости различий показателей в зависимости от лечения по сравнению с показателями нормы; $p^1 < 0,05$ — уровень значимости различий показателя сухой массы эритроцитов в динамике лечения в группах 1 (Fe) и 2 (Fe + позтам).

Через 30 дней от начала лечения количество эритроцитов в крови у девушек, которые принимали препараты железа, достигло контрольных значений ($p > 0,05$), а в группах

девушек, принимавших стимулятор гемопоэза как изолированно, так в комбинации с препаратами железа, превысило их на 9 и 10% соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях),

однако количество эритроцитов в группе, которую лечили препаратами железа, оказалось ниже такового пациенток с ЖДА, которые получали стимулятор гемопозза ($p < 0,05$) и комбинированную терапию ($p < 0,01$).

Подобная же динамика была характерна и для числа ретикулоцитов. Через 30 дней после начала лечения этот показатель во всех трех группах оказался достоверно выше контрольных его значений ($p < 0,001$ во всех трех случаях), однако вид примененной терапевтической схемы отразился на степени увеличения числа ретикулоцитов в периферической крови. Так, лечение стимулятором гемопозза поэтамом через 30 дней привело к повышению этого показателя на 28,5% по сравнению с таковым в группе, пролеченной препаратами железа, и на 17,2% по сравнению с числом ретикулоцитов, зарегистрированным после начала лечения комбинацией препарата железа и стимулятора гемопозза ($p < 0,001$ в обоих случаях). Применение комбинированной схемы лечения сопровождалось повышением количества ретикулоцитов на 13,4% по отношению к количеству этих клеток в аналогичный срок наблюдения у девушек, которые принимали только препараты железа ($p < 0,001$).

Как показал анализ уровня гемоглобина в крови девушек через 30 дней после начала лечения по поводу ЖДА легкой и средней степени тяжести, не все схемы терапевтического воздействия одинаково эффективно восстанавливали данный показатель. Только после применения стимулятора гемопозза в комбинации с препаратами железа он достиг значения, который достоверно не отличался от контрольного. Лечение только препаратами железа либо стимулятором гемопозза не приводило к нормализации уровня гемоглобина у пациенток: он оставался ниже контроля на 6 и на 9% соответственно. Тем не менее применение препаратов железа вызывало большее увеличение уровня гемоглобина, чем лечение стимулятором гемопозза ($p < 0,001$). И обе указанные схемы отличались по эффективности повышения концентрации гемоглобина в крови обследованных от комбинированной терапии, здесь отмечалась выраженная тенденция увеличения указанного показателя на 7% по сравнению с таковым в группе девушек, принимавших препараты железа, и на 10,2% — у девушек, пролеченных только поэтамом.

Характеристика насыщаемости гемоглобином эритроцитов через 30 дней от начала терапии показывала, что присутствие в схемах лечения препаратов железа оказывает на степень насыщенности эритроцитов гемоглобином более позитивное влияние, нежели терапия отдельно поэтамом. В группе, принимавшей этот препарат, отмечалось дальней-

шее снижение цветового показателя (ЦП) по отношению к его начальным значениям ($p < 0,001$). В группе, которую лечили только препаратами железа, выявлен поступательный рост ЦП через 30 дней от начала лечения ($p < 0,001$). Контрольных значений ЦП у пациенток, пролеченных по поводу ЖДА вследствие МКПП, не достигал вне зависимости от вида терапии через 30 дней после начала лечения, однако межгрупповые различия в этот момент наблюдения были выявлены. Препараты железа как отдельно, так и в комбинации с поэтамом вызывали более выраженное увеличение ЦП, чем поэтам, применяемый изолированно ($p < 0,001$ в обоих случаях).

По общеизвестным данным, железо влияет на насыщаемость эритроцитов гемоглобином, что совпадает с результатами настоящего исследования. Так, в группе, получавшей железа сульфат 325 мг, гемоглобин и ЦП нормализовались быстрее, а количество эритроцитов медленнее.

Различные схемы терапевтического воздействия не одинаково восстанавливали показатели обмена железа. Так, в группе пациенток, которые принимали только поэтам, нормализации уровня сывороточного железа и ферритина, а также ОЖСС не произошло и к 30-му дню наблюдения. Наличие феррокоррекции как в качестве монотерапии, так и в сочетании с поэтамом вызывало нормализацию всех названных показателей, которые на 30-й день наблюдения не отличались от таковых в норме (см. табл. 2).

Лечение ЖДА препаратами железа и в виде самостоятельного лекарственного средства, и в сочетании с поэтамом приводило к достоверному повышению значения массы сухого вещества клеток красной крови (см. табл. 3). Кроме того, указанная терапия сопровождалась исчезновением дэкриоцитов, дегенеративных и деформированных эритроцитов из периферической крови пациенток, которые получали такое лечение. Эти изменения отсутствовали в группе девушек, получавших только поэтам.

Стимулятор гемопозза — это прежде всего стимулятор наработки клеток крови как таковых, поэтому наблюдаемое в настоящей работе увеличение эритроцитов и ретикулоцитов закономерно, насыщаемость же данных клеток страдала.

В данном исследовании при применении комбинированного метода терапии для коррекции железодефицитной анемии, а именно препарата стимулятора гемопозза (препарат поэтам, содержащий сверхмалые дозы антител к рекомбинантному эритропоэтину человека), и препарата железа (железа сульфат 325 мг), к нормальным значениям максимально приблизились основные диагностические показатели ане-

мии — уровень гемоглобина и количество эритроцитов, что показало оптимальную эффективность комбинированной терапии.

Таким образом, применение комбинированной терапии с использованием препаратов железа и поэтапно является актуальным для лечения железодефицитных состояний при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза. Указанная схема сочетает в себе позитивное влияние на эритроциты и способствует более полноценному насыщению эритроцитов гемоглобином.

Литература

1. *Богданова Е.А.* Гинекология детей и подростков. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 332 с.
- 2.

3. *Воробьев А.И.* Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2003. 280 с.
4. *Геннис Р.* Биомембраны: Молекулярная структура и функции: Пер. с англ. М.: Мир, 1997. 624 с.
5. *Гольдберг Е.Д., Степанова Е.И., Костарева И.В.* Интерференционная микроскопия в гематологии. Томск: Изд-во ТГУ, 1983. 100 с.
6. *Гуркин Ю.А.* Гинекология подростков. СПб.: Фолиант, 2002. С. 193—226.
7. *Диагностика и лечение ювенильных маточных кровотечений: Методические рекомендации / Сост. В.Ф. Коколина. М., 1999. 32 с.*
8. *Зудикова С.И.* Клинические особенности рецидивирующих маточных кровотечений // Сборник науч. тр. IV Всерос. конф. по дет. и подрост. гинекологии. Москва, 2000. М., 2000. С. 59—60.
9. *Козинца Г.И., Симоварт Ю.А.* Поверхностная архитектура периферической крови в норме и при некоторых заболеваниях системы крови. Таллин: Валгус, 1984. 116 с.
10. *Коколина В.Ф., Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А. и др.* Клиническое значение определения ферритинов и растворимого трансферринового рецептора при маточных кровотечениях пубертатного периода // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 2. С. 54—61.
11. *Саидова Р.А.* Нарушения менструального цикла в период полового созревания // Рус. мед. журн. 1999. Т. 7. № 18. С. 886—890.
12. *Серов В.Н., Прилепская В.Н., Жаров Е.В. и др.* Железодефицитные состояния в различные периоды жизни женщины. М., 2002. 15 с.
13. *Уварова Е.В., Веселова Н.М.* Маточные кровотечения пубертатного периода // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 3. С. 30—37.
14. *Удут В.В., Адам А.М., Наумов С.А. и др.* Мониторинг состояния периферической крови жителей Томской области как составляющая оценка антропогенного загрязнения. Томск: Изд-во ТГУ, 1998. 71 с.
15. *Ponca P.* Cellular iron metabolism // *Kidney Int. Suppl.* 1999. V. 69. P. 2—11.
16. *Chen B.H., Giudice L.C.* Disfunctional uterine bleeding // *West. J. Med.* 2004. V. 169. P. 280—284.

Поступила в редакцию 06.02.2008 г.

Сведения об авторах

И.Д. Евтушенко — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии СибГМУ (г. Томск).

М.М. Сидорова — соискатель кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ (г. Томск).

Л.С. Сотникова — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ (г. Томск).

А.М. Дыгай — академик РАМН, д-р мед. наук, НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Мария Михайловна Сидорова, тел. 8-905-089-41-97, e-mail: msidorova@gmail.ru