

Структурно-метаболический статус эритроцитов у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода

Сотникова Л.С., Шевцова Н.М., Жданов В.В., Евтушенко И.Д., Болотова В.П., Сидорова М.М.

Structural and metabolic status of erythrocytes in patients with juvenile uterine bleedings

Sotnikova L.S., Shevtsova N.M., Zhdanov V.V., Yevtushenko I.D., Bolotova V.P., Sidorova M.M.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Сотникова Л.С., Шевцова Н.М., Жданов В.В. и др.

Представлены результаты изучения состояния периферического звена эритрона у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода. Выявлены выраженные изменения метаболического и морфологического статуса эритроцитов: уменьшается средняя величина сухой массы эритроцитов, возрастает количество функционально неполноценных трансформированных форм эритроцитов, находящихся на различных стадиях дегенерации. При цитохимическом исследовании обнаружено, что в цитомембранах эритроцитов наблюдается снижение содержания сульфгидрильных групп и липопротеидов. Наиболее существенное нарушение периферического звена эритрона зарегистрировано при маточных кровотечениях пубертатного периода, протекающих на фоне гиперэстрогемии.

Ключевые слова: маточные кровотечения пубертатного периода, эритрон, структурно-метаболический статус эритроцитов.

Study results of investigation of peripheral erythron component in patients with juvenile uterine bleedings. We found marked changes of metabolic and morphologic status of erythrocytes: decreased mean mass of their dry weight and increased number of their transformed and degenerative forms. Cytochemical studies registered decreased content of sulfa radicals and lipoproteins in cytomembranes of erythrocytes. The most marked change of peripheral erythron component was seen in juvenile uterine bleedings which are ongoing in the setting of high plasma estrogen level.

Key words: juvenile uterine bleeding, erythron, structural and metabolic status of erythrocytes.

УДК 618.14-005.1-018.51

Введение

Маточные кровотечения пубертатного периода (МК ПП) остаются актуальной проблемой в детской гинекологии. МК ПП являются наиболее частым гинекологическим заболеванием (10—37%), с которым девушки обращаются к гинекологу в период полового созревания. У пациенток с МК ПП в анамнезе в 85% случаев сохраняются нарушения менструального цикла в последующие годы их жизни, 82% страдают первичным бесплодием, 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, 16].

Затяжное и рецидивирующее течение заболевания приводит к развитию основного осложнения МК ПП — хронической постгеморрагической железодефицитной анемии, еще больше усугубляющей дезадаптацию подростка и снижение его трудоспособности [7, 8]. До настоящего времени не существует единого мнения в оценке роли различных патогенетических механизмов в развитии анемии при маточных кровотечениях [10, 13, 15].

В связи с этим большой интерес вызывает проведение комплексной и сравнительной оценки морфологического и функционального статуса зрелых циркулирующих эритроцитов у пациенток с МК ПП без развития анемии для получения новых данных фундаментального характера о степени вовлечения эритрона в патологический процесс.

Целью настоящего исследования явилось изучение структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода.

Материал и методы

Объектом исследования явились 200 девушек. Основную группу составили 150 пациенток с МК ПП, находившихся на лечении в гинекологической клинике Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) (г. Томск) и Центре планирования семьи (г. Томск) в период с 1995 по 2005 гг. В контрольную группу вошли 50 практически здоровых девушек, сопоставимых с основной группой по возрасту, без нарушения менструального цикла. Критерии отбора в основную группу: наличие на момент обследования маточного кровотечения, возраст от 13 до 18 лет, отсутствие анемии (гемоглобин не менее 120 г/л), отсутствие железодефицитной анемии в анамнезе, отсутствие заболеваний системы гемостаза, инфекционный индекс не более 2,0—2,5, наличие в анамнезе трех и более эпизодов маточного кровотечения, в момент исследования пациентки не принимали половые стероиды.

Определяли базальный уровень циркулирующих фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола (Е2) (в контрольной группе — в раннюю фолликулиновую фазу, при МК ПП — на 8-й день кровотечения) с использованием стандартных наборов фирмы «Hoffman La Rosh» (Франция).

Полученные данные показателей ФСГ и Е2 позволили разделить пациенток с МК ПП на три группы: I группа ($n = 48$): МК ПП на фоне гипоестрогенемии (ФСГ < 2,5 мМЕ/л, Е2 < 230 пмоль/л); II группа ($n = 44$): МК ПП на фоне нормоэстрогенемии (ФСГ = 2,5 ÷ 3,5 мМЕ/л, Е2 = 230 ÷ 330 пмоль/л); III группа ($n = 58$): МК ПП на фоне гиперэстрогенемии (ФСГ > 3,5 мМЕ/л, Е2 > 330 пмоль/л).

Базальные уровни ФСГ (2,5—3,5 мМЕ/л) и Е2 (230—330 пмоль/л) в контрольной группе соответствовали средним нормальным значениям здоровых девушек пубертатного периода [6, 12].

Комплексная оценка состояния периферического звена эритроцитов у девушек с МК ПП проводилась в период кровотечения. Изучались показатели периферической крови: количество эритроцитов и ретикулоцитов, уровень гемоглобина, цветовой показатель и гематокрит — с помощью стандартных гематологических методов (Меньшиков В.В., 1987). Средний объем эритроцита (MCV), ширину распределения эритроцитов по объему — степень анизоцитоза (RDW),

среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю корпускулярную концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC) определяли на гематологическом автоматическом анализаторе «Abacus» («Diatron», Австрия). Определение величины сухой массы эритроцитов производили методом интерферометрии (Козинец Г.И. и др., 1980; Гольдберг Е.Д. и др., 1983) с помощью поляризационно-интерференционного микроскопа «Biolar PI» («PZO», Польша). По полученным результатам строили гистограммы, характеризующие структуру популяции эритроцитов по степени насыщения клеток гемоглобином.

Концентрацию железа в сыворотке крови и общую железосвязывающую способность сыворотки исследовали стандартным диагностическим набором фирмы «Тесо» (США). Трансферрин и сывороточный ферритин определяли биохимическим методом с помощью наборов фирмы «Orgentec diagnostica» (Германия).

Количественную оценку сульфгидрильных (SH) групп и липопротеинового комплекса в эритроцитах периферической крови производили методом цитофотометрии. Для выявления SH-групп мазки крови окрашивали по методу Chevremont, Frederick (1943). Липопротеиновый комплекс в эритроцитах периферической крови выявляли по методу Varenbaum (1956) с применением женого судана черного В. Концентрацию изучаемых субстратов рассчитывали на единицу клеточной поверхности в условных единицах оптической плотности, по эритрограммам определяли средние значения показателей в каждой группе обследованных (Гомзякова Н.В. и др., 1967; Козинец Г.И. и др., 1986).

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 каждом образце у 50 произвольно выбранных эритроцитов измеряли диаметр и размер центральной впадины. Соотношение различных морфологических типов эритроцитов изучали из 1 000 клеток у каждой пациентки. Вычисляли процентное отношение каждого типа клеток согласно классификации Г.И. Козинца и соавт. (1986).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 5.0 for Windows. Определялись среднее арифметическое X и ошибка среднего арифметического m . Уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей уста-

навливали с использованием *t*-критерия Стьюдента в случаях, когда распределение подчинялось нормальному закону, и непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни в случаях отклонения распределений от нормального [11].

Результаты и обсуждение

Анализ клинического материала показал, что средний возраст пациенток с МК ПП в исследовании составил $(14,4 \pm 0,3)$ года. Средний возраст появления менархе — $(13,2 \pm 0,2)$ года. У 42% ($n = 63$) девушек менструальный цикл до момента кровотечения был регулярным в течение 1—2 лет, через (28 ± 2) дня по (4 ± 1) день. У 58% ($n = 87$) девушек цикл к моменту кровотечения не установился. Менструации были нерегулярными, через 2—3 мес по (6 ± 1) день. На момент обследования 18% ($n = 27$) пациенток имели полименорею, 23% ($n = 34$) — гиперменорею и 59% ($n = 89$) — гиперполименорею. Длительность кровотечения варьировала от 14 до 46 дней (в среднем (18 ± 2) дня). Циклические кровотечения наблюдались у 46% ($n = 69$) больных, ациклические — у 54% ($n = 81$).

В контрольной группе средний возраст девушек составлял $(14,2 \pm 0,2)$ года, возраст появления менархе —

$(13,5 \pm 0,3)$ года. На момент исследования менструальный цикл был через $(28,0 \pm 1,2)$ дня по (4 ± 1) день, кровянистые выделения умеренные по количеству и безболезненные.

Анализ показателей периферического звена эритрона (количество эритроцитов и ретикулоцитов, уровень гемоглобина, цветовой показатель, гематокрит) у пациенток с МК ПП не установил статистически значимых отклонений от нормы, хотя средние их значения оказались несколько ниже соответствующих значений в контрольной группе. Это проявилось в снижении средних значений уровней гемоглобина и абсолютного количества эритроцитов у пациенток с МК ПП, особенно данная тенденция достоверно выявлена при гиперэстрогемии. Гематокрит у пациенток всех групп с МК ПП оставался в пределах нормальных границ. Уменьшение концентрации гемоглобина и абсолютного количества эритроцитов происходило параллельно, поэтому величина цветового показателя у девушек с МК ПП не отличалась от таковой в контрольной группе. Не удалось зарегистрировать изменения количества ретикулоцитов при МК ПП (табл. 1).

Таблица 1

Периферическое звено эритрона и показатели обмена железа у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода ($X \pm m$)

Показатель	Группа			
	Контрольная ($n = 50$)	I ($n = 48$)	II ($n = 44$)	III ($n = 58$)
Гемоглобин, г/л	$134,2 \pm 2,15$	$128,12 \pm 1,72$	$128,94 \pm 2,02$	$121,96 \pm 1,04^*$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,46 \pm 0,04$	$4,16 \pm 0,06$	$4,18 \pm 0,03$	$3,78 \pm 0,04$
Ретикулоциты, %	$8,20 \pm 0,33$	$7,78 \pm 0,39$	$7,92 \pm 0,13$	$8,02 \pm 0,26$
Гематокрит, %	$40,62 \pm 0,28$	$39,40 \pm 0,32$	$39,40 \pm 0,26$	$38,60 \pm 0,36$
Цветовой показатель, ед.	$0,980 \pm 0,008$	$0,975 \pm 0,006$	$0,978 \pm 0,080$	$0,968 \pm 0,060$
MCV, фл	$88,2 \pm 0,2$	$82,6 \pm 0,5$	$82,4 \pm 0,2$	$72,5 \pm 0,4^*$
MCH, пг	$34,20 \pm 0,13$	$32,40 \pm 0,18$	$33,20 \pm 0,14$	$30,2 \pm 0,22$
MCHC, г/дл	$386,0 \pm 6,0$	$374,0 \pm 4,0$	$382,0 \pm 3,0$	$367,0 \pm 5,0$
Железо сыворотки, мкмоль/л	$17,4 \pm 1,4$	$14,6 \pm 1,2$	$14,5 \pm 1,8$	$12,3 \pm 2,8$
ОЖСС, мкмоль/л	$62,2 \pm 1,2$	$68,3 \pm 0,8$	$67,2 \pm 0,3$	$76,2 \pm 0,2^*$
Трансферрин, г/л	$2,60 \pm 0,02$	$2,70 \pm 0,04$	$2,70 \pm 0,04$	$2,80 \pm 0,02$
Ферритин сыворотки, мкг/л	$48,8 \pm 2,4$	$18,6 \pm 1,8^*$	$17,2 \pm 1,2^*$	$10,6 \pm 1,5^*$

Примечание. ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки.

* Достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

В I и II группах пациенток с МК ПП средний объем эритроцитов имел лишь тенденцию к уменьшению, появились аномальные популяции клеток — микроциты. У пациенток III группы выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение среднего объема эритроцита, на гистограммах

частоты встречаемости эритроцитов разного объема обнаружено достоверное увеличение ($p = 0,0022$) степени анизоцитоза. Среднее содержание гемоглобина в эритроците имело тенденцию к уменьшению во всех группах с МК ПП, особенно у пациенток с гиперэстрогемией.

Средняя корпускулярная концентрация гемоглобина является показателем, который отражает истинное насыщение эритроцита гемоглобином, поскольку МСН зависит от его объема, а МСНС нет [13, 15]. Во всех группах с МК ПП зарегистрирована тенденция к снижению уровня МСНС (см. табл. 1).

При анализе показателей обмена железа выявлено, что у пациенток с МК ПП имеет место уменьшение уровня сывороточного железа и повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Наибольшая разница значений по сравнению с контрольной группой получена у пациенток с маточными кровотечениями на фоне гиперэстрогемии. Также в этой группе отмечена самая низкая концентрация ферритина в крови — $(10,6 \pm 1,5)$ мкг/л, что говорит о формировании латентного дефицита железа у данного контингента больных (см. табл. 1).

Показатели интерферометрического исследования эритроцитов периферической крови больных МК ПП свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между содержанием плотного вещества в эритроцитах у девушек без маточных кровотечений и уровнем сухой массы при маточных кровотечениях. Однако зарегистрированы изменения в процентном распределении эритроцитов по коли-

честву плотных веществ. Признаки перестройки популяции зафиксированы в I группе пациенток с МК ПП — уменьшилось количество элементов с сухой массой (30—39 пг) до 59,6% и одновременно возрос пул клеток с пониженной и низкой (10—29 пг) сухой массой до 21,9%, во II группе степень разнородности эритроцитарного состава по данному показателю составила 59,8 и 20,9%, в III группе — 40,3 и 45,4%, в контроле — 62,8 и 16,6% соответственно. Одновременно с этим у всех пациенток с МК ПП выявлено снижение (40—49 пг) количества эритроцитов с сухой массой (табл. 2).

Представляет интерес и такая характеристика морфофункционального состояния эритрона, как концентрация в эритроцитах сульфгидрильных групп и липопротеидов. Более детальный анализ распределения клеток красной крови по концентрации сульфгидрильных групп при МК ПП позволил выявить уменьшение эритроцитов с высоким, повышенным и нормальным уровнем субстрата. Например, если у лиц контрольной группы пул клеток со средней концентрацией (0,30—0,39 усл. ед.) сульфгидрильных групп представлен в 68,2%, то у пациенток с гипозэстрогемией — в 51,6%, с нормозэстрогемией — в 52,8%, а с гиперэстрогемией — в 36,2%.

Таблица 2

Сухая масса и средний диаметр эритроцитов, цитохимические показатели пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода ($X \pm m$)

Показатель	Группа			
	Контрольная (n = 50)	I (n = 48)	II (n = 44)	III (n = 58)
Сухая масса, пг	33,42 ± 0,26	32,62 ± 0,62	32,30 ± 0,38	31,24 ± 0,42
Распределение эритроцитов по величине сухой массы, %:				
10—19 пг	0	0,3	0,2	6,8*
20—29 пг	16,6	21,6	20,7	38,6*
30—39 пг	62,8	59,6	59,8	40,3*
40—49 пг	20,4	18,4	19,2	14,3*
50—59 пг	0,2	0,1	0,1	0
Средний диаметр эритроцита, мкм	7,64 ± 0,02	7,59 ± 0,04	7,60 ± 0,03	7,56 ± 0,05
Сульфгидрильные группы, усл. ед.	0,358 ± 0,140	0,296 ± 0,120	0,288 ± 0,220	0,268 ± 0,130
Липопротеиды, усл. ед.	0,726 ± 0,010	0,682 ± 0,021	0,676 ± 0,022	0,622 ± 0,028

* Достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Суммарное содержание эритроцитов с пониженным и низким (0,15—0,29 усл. ед.) уровнем SH-групп при МК ПП на фоне гипозэстрогемии составило 42,5%, нормозэстрогемии — 40,6%, гиперэстрогемии — 58,4%, что в 1,5—2 раза превышает соответствующие показатели контрольной группы (28,4%). При МК ПП происходит отчетливое сокра-

щение содержания липопротеидов в эритроцитах периферической крови. У пациенток с гипо- и нормозэстрогемией выявлялось уменьшение среднего уровня липопротеидов за счет снижения клеток с концентрацией липопротеинового комплекса в интервалах от 0,70 до 0,99 усл. ед. на 14% по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной

группы, а также достоверного увеличения эритроцитов с пониженным и низким содержанием определяемого вещества (на 20,0%). Выявленная разнородность эритроцитарной популяции по количеству липопротеидов была также зарегистрирована у пациенток с гиперэстрогемией, когда среди циркулирующих эритроцитов определялись клетки как с низкой (0,40—0,49 усл. ед.), так и с предельно низкой (менее 0,40 усл. ед.) концентрацией липопротеинового комплекса. При этом, по результатам цитоспектрофотометрического исследования, не только возросло число эритроцитов с пониженным уровнем изучаемого субстрата в пределах 0,40—0,49 усл. ед. (6,34%), но и снизилась доля клеток с содержанием липопротеидов в диапазонах 0,80—0,89 усл. ед. (14,22%) и 0,90—0,99 усл. ед. (2,14%) (табл. 2).

Факт снижения уровня сульфгидрильных групп в эритроцитах периферической крови является достоверным признаком возрастания активности процесса липоперекисного образования и функциональной неполноценности антиоксидантной системы при МК ПП, что обязательно приводит к сокращению периода циркуляции эритроцитов в кровеносном русле. Повышение активности свободнорадикального окисления является возможной причиной ослабления белок-липидных взаимодействий, что и приводит к уменьшению содержания липопротеидов в эритроцитах при маточных кровотечениях. Нарушение липидного спектра цитолеммы имеет серьезные последствия для сохранения оптимального морфофункционального статуса эритроцитов и способно индуцировать раннюю необратимую трансформацию клеточных элементов, их преждевременное старение и ускоренную гибель [4, 15].

Данное утверждение подтверждается результатами проведенного электронно-микроскопического исследования, выявившего отчетливую тенденцию к морфологической перестройке эритроцитарной популяции при МК ПП. Установлено, что поверхностная архитектура мембран эритроцитов претерпела изменения, приведшие к нарушению коли-

чественного распределения клеточных форм. Наиболее выраженная дезорганизация мембран была обнаружена в группе пациенток с гиперэстрогемией. Если в группах с гипо- и нормоэстрогемией выявилась только тенденция к снижению числа нормальных двояковогнутых дискоцитов, то в группе с гиперэстрогемией количество дискоцитов уменьшено на 7% от контрольных цифр. Наряду с этим в периферической крови девушек с МК ПП отмечалось достоверное повышение количества измененных форм эритроцитов, среди которых увеличение переходных форм произошло в группах с гипо- и нормоэстрогемией на 0,5%, а в группе с гиперэстрогемией уже на 4,6%. Повышение уровня переходных форм было обусловлено кратным увеличением содержания эллипсов, плоских дисков, дискоцитов с гребнем, с множественными выростами, а также эритроцитов в виде тутовой ягоды. Статистически значимое возрастание числа сфероцитов, стоматоцитов и эритроцитов в виде спущенного мяча привело к увеличению популяции предгемолитических элементов в 3 раза в группе пациенток с гиперэстрогемией. Число дегенеративных форм эритроцитов по сравнению с контрольными значениями возросло в группах

с гипо- и нормоэстрогемией в 2,0—2,5 раза, а в группе пациенток с гиперэстрогемией — в 15 раз (табл. 3).

Таким образом, при маточных кровотечениях пубертатного периода происходят выраженные изменения метаболического и морфологического статуса зрелых эритроцитов, что проявляется снижением количества сульфгидрильных групп и липопротеидов в цитомембранах, уменьшением средней величины сухой массы эритроцитов и возрастанием количества функционально неполноценных трансформированных форм эритроцитов, находящихся на различных стадиях дегенерации. Наиболее существенное нарушение структурно-метаболического статуса эритроцитов наблюдается при маточных кровотечениях на фоне гиперэстрогемии.

Таблица 3

Морфологическая характеристика эритроцитов периферической крови у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода по данным сканирующей электронной микроскопии ($X \pm m$)

Показатель	Группа			
	Контрольная (n = 50)	I (n = 48)	II (n = 44)	III (n = 58)
Морфологические формы эритроцитов, %:				
дискоциты	88,64 ± 0,24	86,32 ± 0,12	86,34 ± 0,10	81,61 ± 0,14
переходные	9,80 ± 0,10	10,12 ± 0,08	10,04 ± 0,08	14,46 ± 0,14*
предгемолитические	1,48 ± 0,14	3,40 ± 0,21*	3,38 ± 0,22*	4,69 ± 0,36*

дегенеративные Отношение внутреннего и внешнего диаметров эритроцитов, %	0,08 ± 0,11 44,46 ± 1,56	0,16 ± 0,06 42,16 ± 1,24	0,24 ± 0,04 42,04 ± 1,14	1,24 ± 0,04* 40,02 ± 2,04
--	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	------------------------------

* Достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Факт качественной неполноценности зрелых циркулирующих эритроцитов и формирование латентного дефицита железа осуществляется в первую очередь и может обуславливать развитие основного осложнения маточных кровотечений пубертатного периода — хронической постгеморрагической железодефицитной анемии.

Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: Мед. информ. агентство. 2000. 332 с.
2. Вольф А.С., Миттаг Ю.Э. Атлас детской и подростковой гинекологии: Пер. с нем. / Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. С. 122—157.
3. Гарден А.С. Детская и подростковая гинекология: Пер. с англ. / Под ред. А.С. Гарден, Т.М. Глыбинной. М.: Медицина, 2001. С. 149—155.
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 Том. ун-та, 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.
9. Зудикова С.И. Клинические особенности рецидивирующих маточных кровотечений // Сб. науч. трудов 4-й Всерос. конф. по детской и подростковой гинекологии. Москва, 2000. М., 2000. С. 59—60.
10. Козинец Г.И., Симоварт Ю.А. Поверхностная архитектоника периферической крови в норме и при некоторых заболеваниях системы крови. Таллин: Валгус, 1984. 116 с.
11. 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.
12. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. шк., 1980. 298 с.
13. Саидова Р.А. Нарушения менструального цикла в период полового созревания // Рус. мед. журн. 1999. Т. 7. № 18. С. 886—890.
14. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Жаров Е.В. и др. Железодефицитные состояния в различные периоды жизни женщины. М., 2002. 15 с.
15. Уварова Е.В., Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 3. С. 30—37.
16. Ponca P. Cellular iron metabolism // Kidney Int. Suppl. 1999. V. 69. P. 2—11.
17. Chen B.H., Giudice L.C. Disfunctional uterine bleeding // West. J. Med. 2004. V. 169. P. 280—284.

Поступила в редакцию 03.07.2006 г.