

Анемии недоношенных (обзор литературы)

Проблема анемии у недоношенных новорожденных детей остается актуальной среди вопросов неонатологии вследствие высокой частоты встречаемости этой патологии и различных взглядов на терапевтические подходы к ее лечению. Представлен анализ данных литературы, посвященных особенностям патогенеза, феррокинетики, методов коррекции анемии недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, анемия, феррокинетика, ферротерапия, эритропоэтин.

I.A.Loginova

Anemia of preterm infants (survey of literature)

The problem of anemia of preterm infant stays actual among the matters of neonatology in consequents of high frequency of this pathology and different views on the theoretical approaches to its treatment. The article presents an analysis of data taken from the literature dedicate to the peculiarities of the pathogenesis, ferrokinetik, method of correcting of anemia of preterm infant.

Key words: preterm infants, anemia, ferrokinetik, ferrotherapy, erythropoietin

В связи с совершенствованием методологии выхаживания младенцев, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, за последние 25 лет процент выживаемости таких детей прогрессивно увеличился[6]. Реабилитация их сопровождается коррекцией ряда соматических состояний, одним из которых является анемия недоношенных.

Анемии – это клинико-гематологический симптомокомплекс, который проявляется патологическим уменьшением количества циркулирующих в крови эритроцитов, их качественными изменениями, снижением уровней гемоглобина и гематокрита в единице объема, а также бледностью кожи, слизистых и изменением внутренних органов.

Анемия недоношенных наблюдается в 50-100% случаев в первые 2 месяца жизни, а во 2-ом – 4-ом квартале первого года жизни развивается у 90-100% недоношенных детей, если им не проводилось профилактическое назначение препаратов железа [8,9,10]. Критериями анемии у недоношенных детей являются следующие значения показателей красной крови:

- в первые часы жизни уровень гемоглобина у доношенных ниже 180г/л, у недоношенных – ниже 160г/л, число эритроцитов – менее $4,5 \times 10^{12}/л$, а показатель гематокрита – менее 40% и 45% у доношенных и недоношенных соответственно;
- на первой – второй неделе жизни уровень гемоглобина у доношенных ниже 140г/л, у недоношенных – ниже 120г/л, показатель гематокрита – менее 30% и 38% соответственно;
- на третьей неделе – у доношенных уровень гемоглобина ниже 120г/л, у недоношенных ниже 110г/л, число эритроцитов – менее $4,0 \times 10^{12}/л$, а гематокритный показатель – ниже 25% и 30% соответственно;
- в возрасте 1 месяц анемия регистрируется при уровне гемоглобина менее 100г/л, гематокрита – ниже 25% [10].

Эритропоэз – постоянный процесс образования и восстановления клеток эритрона, главной функцией которого является снабжение крови кислородом. Эритрон (совокупность эритроидных клеток) состоит из следующих категорий клеток: ядросодержащие эритроидные клетки костного мозга, ретикулоциты костного мозга, ретикулоциты крови, зрелые эритроциты. Высокий уровень специализации эритроидных клеток обусловлен наличием гемоглобина – специфического белка с уникальными свойствами, который обеспечивает быстрое поглощение кислорода из альвеолярного воздуха легких и его транспорт в клетки и ткани. Эмбриональный эритропоэз происходит в 3 этапа: печеночный, селезеночный, костномозговой. Печень является основным местом кроветворения с 12-ой по 20-ю неделю внутриутробного развития. Начиная с 20-ой недели эритропоэз начинается в костном мозге, угасая в печени и селезенке. К моменту рождения доношенного ребенка кроветворение в печени почти полностью прекращается, в то время как у недоношенных внекостномозговые очаги кроветворения

сохраняются до 40-ой недели гестации[8]. Центральное место в регуляции эритропоэза занимает эритропоэтин (ЭПО) – почечный гормон-гликопротеид, который является физиологическим регулятором продукции эритроцитов и играет ключевую роль в адаптации к метаболическим потребностям в кислороде[5]. Так, при тканевой гипоксии любого генеза уровень ЭПО возрастает в 100-1000 раз, отражая, таким образом, активность эритропоэза. Повышение уровня ЭПО связывают как с дефицитом железа, так и с воспалительными процессами, когда повышается потребность в усиленном синтезе гемоглобина[2]. ЭПО способствует пролиферации ранних эритроидных предшественников и поддерживает выживание поздних стадий (препятствуя апоптозу) до их созревания. Зрелые эритроциты не имеют рецепторов для ЭПО и гормон может лишь модифицировать их функцию. Уровень ЭПО у зрелого плода – 50 мМЕ/мл[6].

Уровень гемоглобина зависит от гестационного возраста плода: на 10-ой неделе концентрация гемоглобина достигает 80-90 г/л, на 38-ой – около 170 г/л. Концентрации гемоглобина в пупочной крови недоношенных существенно не отличаются от таковых у доношенных (Таблица 1).

Таблица 1

Динамика морфологических показателей красной крови недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными, г. Москва (Бабак О.А., 1999)

Показатели красной крови	Пуповинная кровь		3-и сутки жизни		6-е сутки жизни		3 недели жизни	
	недоношен	доношен	недоношен	доношен	недоношен	доношен	недоношен	доношен
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ колебания	4,2 \pm 0,1 3,42-5,7	4,4 \pm 0,1 4,04-5,02	4,4 \pm 0,2 2,6-5,6	5,2 \pm 0,15* 4,4-6,09	4,06 \pm 0,2 3,4-5,2	4,98 \pm 0,3* 3,99-5,7	3,6 \pm 0,1 3,3-3,9	4,1 \pm 0,25* 3,4-5,4
Гемоглобин, г/л колебания	159 \pm 4 131-198	167 \pm 3 150-190	162 \pm 4 103-226	196 \pm 6* 164-223	147 \pm 7 126-207	185 \pm 5* 151-227	120 \pm 3 106-128	146 \pm 11* 118-201
Гематокрит, % колебания	47,2 \pm 1,4 33-62,3	47,9 \pm 0,9 43,8-53,7	48,3 \pm 2,4 29,5-65	56,0 \pm 1,5* 46,7-66,6	42,7 \pm 2,4 31,7-61,9	52,9 \pm 1,3* 42,8-62	36,1 \pm 0,6 32,7-46	41,4 \pm 2,9 32,8-55
MCV, фл колебания	111 \pm 1 99,6-122	109 \pm 1 104-115	109 \pm 0 97-120	107 \pm 1 104-114	105 \pm 2 91,1-118	106 \pm 1 101-112	100 \pm 2 92,6-107	99 \pm 1 93-103
MCH, пг колебания	37,3 \pm 0,6 32,3-42,2	33,0 \pm 0,3 35,8-40,0	36,3 \pm 0,5 32,1-40,3	37,5 \pm 0,5 34,2-40,2	36,1 \pm 0,6 33,7-39,6	37,3 \pm 0,5 33,6-36,3	33,2 \pm 0,7 39,9-36,3	34,8 \pm 0,3 33,4-37,6
MCHC, г/дл колебания	33,8 31,1-40,6	34,8 34,0-35,5	33,6 30,7-38,6	34,9 33,4-36,3	34,6 31,4-39,8	35,0 31,5-36,6	33,2 31,3-39,1	35,0 34,1-36,6
RDW, % колебания	13,8 12,5-15,6	17,0 12,9-15,2	14,0 12,5-15,6	14,2 12,9-15,4	14,2 13,1-15,4	13,9 12,6-15,5	15,2 13,8-16,0	14,8 13,4-17,0

MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов по объему.

* - Различия между доношенными и недоношенными детьми статистически достоверны.

Однако постнатальное уменьшение уровней гемоглобина является более ранним, более быстрым и более значительным по величине: скорость падения и самая низкая концентрация находятся в обратном отношении с гестационным возрастом [13,15]. Количество гемоглобина F у доношенного новорожденного ребенка составляет 90% от общего гемоглобина. Увеличенные пропорции фетального гемоглобина при рождении наблюдаются у детей с малым гестационным возрастом и при хронической внутриутробной гипоксии плода. Эмбриональные эритроциты, присутствующие у недоношенных новорожденных, по сравнению с эритроцитами взрослых имеют более низкую способность к деформации и более чувствительны к «оксидантному стрессу» в альвеолах легких. Гемоглобин F обладает большим сродством к кислороду, но медленнее отдает его тканям, чем гемоглобин A. Сразу после рождения концентрация гемоглобина F прогрессивно уменьшается и к 6-ти месяцам составляет 3% от общего гемоглобина. У недоношенных скорость перехода фетального гемоглобина во взрослый тип снижена, и полная замена растягивается на весь первый год жизни. В связи с этим сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина у недоношенных детей происходит более плавно, чем у доношенных [17]. Кроме того, задержка переключения синтеза с гемоглобина F на гемоглобин A усиливается при тяжелой гипоксии и стрессе у плода. Это способствует ускорению постнатального падения гемоглобина у недоношенных по сравнению с доношенными новорожденными, причем скорость уменьшения продукции гемоглобина тесно связана с гестационным возрастом [1,8,10].

Кроме гемоглобина, более точным показателем анемии недоношенных является величина «доступного кислорода». Она отражает способность крови высвобождать кислород в ткани и оценивается на основании измерения емкости крови и величины парциального напряжения кислорода. Как уровни ЭПО, так и доступный кислород у новорожденных с экстремально низкой массой тела ниже, чем у доношенных. Исходя из этого очевидно, что уменьшенная продукция ЭПО в ответ на тканевую гипоксию является характерной чертой гипорегенераторной анемией недоношенных.

Уровень гематокрита определяется концентрацией гемоглобина и эритроцитов и равен 50-55% у новорожденного ребенка. Среднее количество ретикулоцитов у доношенного новорожденного в первые сутки жизни составляет 4,2-7,2%, уменьшаясь до 1% к концу раннего неонатального периода. У недоношенного младенца количество ретикулоцитов при рождении выше, чем у доношенного, что объясняется наличием у первого экстрамедуллярных очагов кроветворения. Недоношенные дети имеют более низкую массу эритроцитов при рождении, чем доношенные, что также способствует развитию анемии.

Для преждевременно родившихся детей характерны морфологические изменения эритроцитов. Эритроциты аномальной формы у доношенных составляют 14% (в то время как у недоношенных младенцев – 27%), что способствует укорочению продолжительности жизни эритроцита недоношенного ребенка (35-50 дней)[14,15]. Укорочение жизни эритроцитов усугубляется особенностями строения их мембран. Со 2-ой недели постнатальной жизни недоношенного ребенка наблюдается снижение уровня фосфолипидов и повышение холестерина, причем эти изменения прогрессируют и в разгар анемии достигают максимума. Нарушение проницаемости мембран эритроцита у недоношенных усугубляется низким уровнем витамина Е (он локализуется в мембранах и участвует в фосфорилировании). Дефицит витамина Е наблюдается у 6% недоношенных детей.

Высокое содержание гемоглобина у доношенного ребенка в условиях повышенного (по сравнению с внутриутробным) потребления кислорода является избыточным. Это приводит к угнетению выработки ЭПО и замедлению эритропоэза. Начальное падение гемоглобина после рождения связано с предшествующим быстрым уменьшением скорости эритропоэза. Это является ответной реакцией эритрона на улучшение оксигенации артериальной крови, возникшее вследствие удаления плода из относительной гипоксии в матке к более высокому парциальному напряжению кислорода внематочного окружения, результатом чего является высвобождение фетального ЭПО в ответ на тканевую гипоксию[17].

Если содержание гемоглобина снижается до порогового значения 100-110г/л, то нарушается отдача кислорода тканям, что стимулирует выработку ЭПО и приводит к увеличению продукции эритроцитов. У недоношенных разрушение эритроцитов идет быстрее, чем у доношенных, что связано с более коротким периодом жизни этих клеток. Уровень гемоглобина, при котором начинает увеличиваться выработка ЭПО, у недоношенных ниже и составляет 70-90г/л[11]. При этом недоношенные младенцы не способны продуцировать адекватное количество ЭПО даже при критических значениях циркулирующих эритроцитов, что обусловлено более низкой потребностью в кислороде. Толерантность к гипоксии недоношенных детей объясняется изменением места образования ЭПО. У плода ЭПО вырабатывается в печени, у новорожденного – в почках. Внепочечная продукция ЭПО менее чувствительна к гипоксии, чем почечная, что защищает относительно гипоксические ткани недоношенного от полицитемии[7].

Некоторые авторы указывают на флеботомические потери, связанные с забором крови для исследования. Так, по данным Р.А.Жетишева (2002г.) эти потери у недоношенных со сроком гестации менее 32-х недель составляют 11,7-12,6 мл/кг на одного пациента.

Обобщая все упомянутое выше, следует выделить основные патогенетические черты, лежащие в основе анемии недоношенных:

- укорочение продолжительности жизни эритроцитов;
- пролонгированная циркуляция и поздняя смена фетального гемоглобина с последующим «переключением» на синтез гемоглобина взрослого типа;
- гемодилуция, связанная с быстрым ростом ребенка и увеличением его массы тела;

- инфекционные агенты;
- ятрогенные причины.

Выделяют раннюю и позднюю анемию недоношенных.

Ранняя анемия недоношенных развивается на 4-ой – 8-ой неделе постнатальной жизни. Если у доношенных детей низкая точка концентрации гемоглобина в этот постнатальный возраст представляет собой так называемую «физиологическую анемию» и редко связана с клиническими проявлениями гипоксии[16], то у преждевременно родившихся детей подобное падение гемоглобина и является проявлением ранней анемии[11]. Она имеет следующие черты: нормохромность, нормоцитарность, снижение уровня гемоглобина менее 100г/л, а гематокрита – до 20-30%, низкое число ретикулоцитов, низкую концентрацию ЭПО сыворотки, угнетение костно-мозгового кроветворения, высокую чувствительность к ЭПО эритроидных предшественников[3,6,7]. В генезе ранней анемии определенное значение придается высокой скорости увеличения массы тела и объема циркулирующей крови, несоизмеримых с уровнем эритропоэза, а также определенную роль играет дефицит фолиевой кислоты, витамина В6, В12, микроэлементов (цинк, медь, селен, молибден)[1,8]. Значения В12 и фолиевой кислоты отражают активность метаболических процессов в организме, т.к. эти витамины необходимы для синтеза эритробластов. Уровень витамина В12 и фолиевой кислоты взаимосвязан с активностью эритропоэза: при дефиците железа их значения могут быть повышены, а при усиленном синтезе гемоглобина их концентрация снижается в связи с повышенным потреблением[2]. Ранняя анемия может быть одним из проявлений инфекции и потенцироваться ее развитием. В частности, для жизнедеятельности грамотрицательной флоры и некоторых групп вирусов необходимо активное потребление железа. Существуют исследования, доказывающие взаимосвязь между концентрацией гемоглобина и уровнями тиреоидных гормонов. В условиях относительного дефицита тироксина и трийодтиронина, характерного для недоношенных, происходит нарушение тех этапов эритропоэза, для которых требуется интенсивный синтез специфических белков-ферментов, участвующих в образовании гемоглобина.

Выделяют следующие принципы лечения ранней анемии недоношенных:

1. Гемотрансфузия.

Показаниями для переливания эр-массы является снижение гемоглобина менее 130г/л и гематокрита – менее 30% в первые 7 дней жизни при наличии витальных нарушений[8].

2. Эритропоэтин.

Существуют исследования, доказывающие, что назначение ЭПО является эффективным методом лечения ранней анемии недоношенных (А.Г.Румянцев и соавт., 2003г.). Применение ЭПО в дозе 25-200МЕ/кг уменьшает необходимость в гемотрансфузии. На фоне проведения ЭПО-терапии необходимо назначение препаратов железа, т.к. потребности в нем повышаются[5,7,12]. Целесообразно также пероральное назначение витамина Е, как антиоксиданта, ингибитора перекисного

окисления липидов, входящих в состав клеточных мембран, с целью предотвращения возможного гемолиза[6,8].

3. Ферротерапия.

Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян (2004г.) рекомендуют внутривенное назначение препаратов железа, указывая на их хорошую переносимость и эффективность в лечении ранней анемии недоношенных.

4. Субстратное обеспечение.

Диета недоношенного ребенка должна быть обогащена белком для обеспечения адекватной энергетической поддержки на фоне повышенного эритропоэза. С этой целью рекомендуется грудное молоко или адаптированные смеси для недоношенных[9,10]. В течение 1-го года жизни ребенка для диетической коррекции железодефицита требуется своевременное (но не ранее 4-го месяца жизни) введение продуктов прикорма (овощей, фруктов), а после 7-ми месяцев – мяса[8].

Поздняя анемия недоношенных развивается на 3-4-м месяце жизни и имеет большое сходство с железодефицитной анемией детей раннего возраста. Лабораторно отмечается снижение сывороточного железа, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, снижение уровня ферритина, гипохромия, микроцитоз с гиперрегенераторной реакцией костного мозга. Максимальное поступление железа от матери к плоду осуществляется в последние 2 месяца беременности, поэтому у недоношенных детей уже в возрасте 1-2-х месяцев может отмечаться сокращение запасов железа в 1,5-3 раза по сравнению с доношенными[1,3,4,13]. Железо катализирует процессы транспорта электронов, окислительно-восстановительные реакции, является незаменимым для цитогенеза, энергообеспечения, нормального функционирования иммунной системы. Недостаток железа способствует развитию инфекционно-воспалительных заболеваний. С другой стороны, сами инфекционно-воспалительные заболевания приводят к дефекту реутилизации железа в клетках системы мононуклеарных фагоцитов[2].

Железо при этом встраивается в макрофаги и становится менее пригодным для эритроидных предшественников. Подобное «утаивание» железа может быть защитной реакцией, а анемия легкой степени – недорогой платой за возможность ослабить инфекцию.

В практической работе врача-педиатра часто возникают ситуации, когда возникает необходимость дифференцировать истинную железодефицитную анемию от анемии при инфекционно-воспалительных заболеваниях. До настоящего времени нет единого мнения относительно специфических лабораторных критериев дефицита железа. Применяемый на практике «стандартный» набор биохимических тестов – определение уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, насыщения трансферрина железом, уровней сывороточного ферритина и трансферрина – далеко не всегда позволяет объективно оценить степень нарушения феррокинетики и установить причину развития анемии, что и затрудняет решение проблем адекватной терапии. Так, сывороточный ферритин является маркером как запасного фонда железа, так и состояния системы мононуклеарных фагоцитов, отражая степень ее активности. Любое железо, излишнее для немедленного использования, депонируется в виде ферритина или его агрессивной формы – гемосидерина. Уровень сывороточного ферритина пропорционален его накоплению в макрофагах и гепатоцитах, и его снижение является высоко специфичным показателем истощения запасов железа. Однако на фоне воспаления, цитолиза

печеночных клеток, при новообразованиях, напротив, отмечается повышение уровня сывороточного ферритина, являющегося реоктантом острой фазы, вследствие чего можно составить ложное представление о запасах железа в организме. Сывороточный ферритин на фоне воспалительных процессов может синтезироваться из интактных и поврежденных клеток (гликозилированный и негликозилированный ферритин). Таким образом, на фоне свойственной недоношенным младенцам инфекционно-воспалительной патологии при дефиците железа уровень сывороточного ферритина может быть повышен[2,6,7].

Эритроидные клетки получают железо благодаря белку-переносчику трансферрину, функция которого – в транспорте железа между местами всасывания, депонирования и использования. Трансферрин захватывает железо от катаболизированных макрофагами «старых» эритроцитов и отдает его в циркуляцию. Основным местом синтеза трансферрина является печень. Таким образом, уровень трансферрина - это интегральный показатель, отражающий как тяжесть инфекционного процесса, так и степень повреждения гепатоцита. На фоне тяжелых заболеваний, в том числе и инфекционно-воспалительных, сопровождающихся подавлением синтетической функции печени, отмечается резкое снижение уровня трансферрина. В этом случае основной железо-транспортный белок является негативным реоктантом острой фазы процесса. Для «чистой» железодефицитной анемии у детей раннего возраста характерны нормальные или несколько повышенные показатели трансферрина[2,11].

У доношенных новорожденных имеется запас железа на 15-20 дней. По достижении нижнего уровня гемоглобина – 100-110г/л у доношенных и 70-90г/л у недоношенных -- начинается стимуляция эритропоэза[5,6]. При недостаточных запасах железа происходит дальнейшее снижение уровня гемоглобина, анемия становится железодефицитной. У недоношенного ребенка потребность в железе выше, чем у доношенного, а запасов железа еще меньше. С учетом того, что железо находится в организме не только в виде гема, но также идет на построение миоглобина и ферментов – каталазы, пероксидазы, цитохромов, то постнатальный расход его очень велик.

Существует прямая зависимость между дефицитом железа и темпами психомоторного развития ребенка[3,12]. Профилактика и лечение анемии - важная и обязательная компонента общей схемы наблюдения за недоношенными детьми. Согласно рекомендациям Е.С. Сахаровой и соавт.(2004), недоношенным с 15 дня жизни до 2-хлетнего возраста рекомендуется профилактический прием препаратов железа в дозе 2 мг/кг в сутки, а лечебная доза составляет 6-8 мг/кг в сутки и не меняется до нормализации гемоглобина. В качестве ферропрепаратов выбора авторами рекомендуются мальтофер и феррум лек. Резорбция железа из полимальтозных комплексов приближена к абсорбции гемового железа и обеспечивается активным транспортным механизмом в виде переноса железа непосредственно на трансферрин и ферритин. Таким образом, создается быстрореализуемый пул железа: резорбция железа прекращается, как только восстанавливается его положительный баланс, что исключает возможность передозировки данными препаратами.

Учитывая особенности патогенеза анемии недоношенных детей, тенденцию к развитию гипорегенераторных реакций костного мозга, мегалобластозу, повышенному гемолизу эритроцитов, детям с чрезвычайно низкой массой тела

рекомендуется раннее (с 7-8 дня жизни) введение фолиевой кислоты - по 1мг/кг в сутки, витамина Е – 10-20 мг/кг в сутки, а также поливитаминов с обязательным включением витаминов группы В[8,10].

Таким образом, профилактика и лечение анемии является важной и обязательной компонентой в общей схеме наблюдения за недоношенными детьми.

Литература

1. Дегтярев Д.Н., Курмашева Н.А., Володин Н.Н. Современные представления о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей // Лекции каф. неонатологии ФУВ РГМУ. Москва, 1997.
2. Казюкова Т.В. // Педиатрия – 2004. - №3. – с.42-48.
3. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Левина А.А. Дефицит железа у детей: проблемы и решения // Consilium medicum – 2002. – с.17-19.
4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. // Железодефицитные анемии у детей: Руковод. для врачей.- Москва, 2001.
5. Пригожина Т.А. Эффективность рекомбинантного эритропоэтина в комплексной профилактике и лечении ранней анемии недоношенных // Автореф. дисс. ...канд.мед.наук. – Москва. 2001.- 19с.
6. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. // Эритропоэтин (биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение). – Москва, 2002. – 398с.
7. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. // Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. – Москва, 2003. – 568с.
8. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. // Росс. вестн. перинатолог. и педиатрии. – 2004. - №1. – с.16-20.
9. Смирнов В.В. Анемии у детей раннего возраста // Лекции каф. детских болезней лечебного факультета РГМУ. М. 2004.
10. Шабалов Н.П. Неонатология. С-Пб. 2004 – с.171-187.
11. Chen J. et al. Anemia of prematurity Am.J.Perinatol. 1995; 12:5: 314-318.
12. Messer Y., Escande B. Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity. TATM 1999; p.15-17.
13. Meyer M.P., Haworth C.A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. J. Pediat. 1996:258-263.
14. Schrader J.W. Interleukin-3// The Cytokin Handbook / Ed. A.Thomson – N.Y.: Academic Press, 1991. – p.101-118.
15. Schwartz E., Gill F.M. // Hematology of the newborn / Hematology N.Y. McC Caw-Hill, 1983 – p.37-47.
16. Ulman J. The role of erythropoietin in erythropoiesis regulation in fetuses and newborn infants // Ginekol. Pol.- 1996.- Vol.67 – p.205-209.
17. Wade-Evans V.I. Erythropoietin and the early anemia of prematurity // Erythropoiesis. - 1991.- Vol.2.- p.41-46.