

раннего неонатального периода, родившихся у женщин с КВП.

По нашим данным (табл. 4), при преобладании гиперкоагуляции у детей достоверно чаще диагностируется синдром возбуждения ЦНС, ВПС, конъюгационная желтуха, в то время как при гипокоагуляционной направленности гемостаза у новорожденных достоверно чаще преобладают синдром угнетения ЦНС, дисадаптации сердечно-сосудистой системы, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) по гипотрофическому типу, СДР I типа и геморрагический синдром.

Таким образом, комплексное исследование системы гемостаза у новорожденных 3-х суток жизни, родившихся у женщин с различной кардио-

васкулярной патологией, выявило 3 варианта состояния гемостаза — гипер-, гипо- и нормокоагуляция. Различные изменения гемостаза у детей ассоциировались с определенными клиническими проявлениями: гиперкоагуляция — с синдромом возбуждения ЦНС и конъюгационной гипербилирубинемией, гипокоагуляция — с синдромом угнетения ЦНС, геморрагическим синдромом, СДР I типа и синдромом дисадаптации сердечно-сосудистой системы. Наши исследования являются основанием для разработки и посиндромной коррегирующей терапии у новорожденных в раннем неонатальном периоде с учетом характера изменения гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatriajournal.ru> № 1/2006, приложение № 1.

© Коллектив авторов, 2005

А.И. Сергеева¹⁾, А.А. Левина²⁾, Ю.И. Мамукова²⁾, Л.А. Горячкина¹⁾,
В.А. Родионов¹⁾, Т.В. Казюкова³⁾

ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРРОКИНЕТИКИ И СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОПОЭЗА ПРИ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹⁾ Чувашский Государственный Университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары;
²⁾ ГУ Гематологический научный центр РАМН, ³⁾ ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Авторы изучали показатели феррокинетики при ранней анемии недоношенных детей (НД) в зависимости от степени недоношенности. Обследованы 112 НД (I—IV степени недоношенности) и 150 здоровых доношенных детей. На 7—10-й день жизни у НД в сравнении с доношенными резко повышен уровень ферритина сыворотки (ФС), значения ферритина эритроцитов (ФЭ) увеличены, сывороточного железа — в пределах нормы, а значения эритропоэтина — в 2—2,5 раза выше нормы и находятся в обратной корреляционной связи со степенью недоношенности. Исследованные показатели определены у НД в динамике на 29—31-й дни жизни. Показано, что ранняя анемия НД носит дисметаболический характер и может купироваться соответствующими препаратами. Сравнение показателей у НД, получивших трансфузии эритроцитной массы, с показателями НД, которым проведен курс метаболитной терапии, выявило резкое увеличение гиперферритинемии после гемотрансфузий, в то время как при использовании метаболитов наблюдается уменьшение уровней ФС и ФЭ. Вероятно, метаболитная терапия является наиболее адекватным и безопасным видом лечения ранней анемии НД.

Authors studied ferrokinetic parameters in cases of premature neonates (PN) early anemia in dependence on immaturity degree. 112 PN (immaturity of I—IV degree) and 150 healthy mature neonates were examined. PN in the age of 7 days had significantly increased serum ferritin (SF) and erythrocyte ferritin (EF); normal level of serum iron (SI) and 2—2.5 times increased level of erythropoietin (EPO), and these parameters had negative correlation with immaturity degree. All these parameters were studied in dynamic on 29—31 day of life. Authors showed that early PN anemia had dysmetabolic character and could be treated by proper medicaments. Comparison of ferrokinetic parameters in children treated by erythrocytes transfusion and treated by metabolite therapy showed significant increasing of hyperferritinemia after transfusions and normalization of SF and EF level after metabolites usage. Metabolite therapy seems to be most adequate and safe treatment of PN early anemia.

За последние 25 лет процент выживаемости новорожденных недоношенных детей (НД), особенно среди глубоко недоношенных, заметно возрос, достигая в настоящее время 75% [1—3]. Одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности НД в первые месяцы жизни занимает анемия, которая усугубляет гипоксическое поражение органов и тканей, осложняет в значительной степени течение сопутствующей патологии, нарушает и без того сложную адаптацию их к внеутробной жизни [4—7]. Поэтому борьба с анемией НД является одним из важнейших моментов в выхаживании этой группы новорожденных. Несмотря на значительные успехи в изучении данной патологии, остаются нерешенными ряд вопросов, касающихся этиологии и патогенеза анемии, возникающей у НД на различных этапах постнатальной жизни, требуют уточнения проблемы, связанные с разработкой современных схем лечения и профилактики этого состояния. В связи с этим уточнение тончайших механизмов патогенеза анемии НД и ее адекватной терапии является одной из актуальных проблем как педиатрии в целом, так и неонатологии и гематологии, в частности.

Известно, что у НД выделяют как минимум два периода, во время которых высока вероятность дебюта анемии: на 3—10-й неделе постнатального периода — так называемая ранняя анемия НД — и на 3—5-м месяце жизни — поздняя анемия НД.

Этиология и патогенез ранней анемии НД определяются, главным образом, физиологическими и биохимическими особенностями эритропоэза и его регуляции, а также гестационным возрастом ребенка, поскольку наиболее значимые изменения гемопоэза происходят в последние 3 месяца гестации [1, 4, 8]. Именно в это время нарастает активный транспорт железа через плаценту и формируется его депо, идет становление костномозгового кроветворения, происходит переключение синтеза гемоглобина (Hb) с фетального (HbF) на взрослый (HbA). И хотя закономерности динамики показателей периферической крови у НД аналогичны таковым у доношенных новорожденных, но сроки и выраженность этих изменений существенно отличаются. Так, в пуповинной крови уровень Hb у НД ниже (150—170 г/л), чем у доношенных (190—220 г/л). Для периферической крови НД характерны ретикулоцитоз и нормобластоз, а для эритроцитов — более высокое содержание HbF и более медленное замещение его на HbA. Физиологическое снижение уровня Hb у НД происходит быстрее, значительнее и в более ранние сроки, чем у доношенных детей. Развитию ранней анемии НД могут способствовать более низкая масса эритроцитов при рождении и укороченный срок жизни эритроцитов (35—50 дней) по сравнению с доношенными детьми (60—80 дней) [9—12]. Помимо этого, у НД отмечены сниженная активность

ряда ферментов (транскетолазы, фосфоглицераткиназы, фосфофруктокиназы и др.) и низкий уровень витамина E, что облегчает перекисное окисление жирных кислот, способствует нарушению проницаемости цитомембран и в конечном итоге ускоряет лизис эритроцитов [7]. В таких условиях, казалось бы, у НД должны быть повышены процессы реутилизации железа? Вместе с тем известно, что у НД запасный фонд железа снижен, причем это снижение пропорционально дефициту массы тела при рождении. Однако в первые 2 месяца постнатальной жизни активность эритропоэза у НД невысока, поэтому им вполне достаточно имеющихся запасов железа для синтеза Hb. В дальнейшем, в связи с интенсивным ростом активность эритропоэза у НД возрастает, поскольку возникает необходимость в быстром увеличении объема крови и общей массы эритроцитов, что, естественно, требует повышенного количества железа. В этот период (примерно 3—5-е месяцы жизни) у НД довольно часто регистрируется дефицит железа (ДЖ), как латентный, так и железодефицитная анемия (ЖДА), идентичная по своим характеристикам анемии, наблюдаемой доношенных детей [4, 7, 11—14]. Поздняя анемия НД изучена достаточно хорошо и на сегодня точно установлено, что она носит железодефицитный характер [1—14], но в отношении ранней анемии НД остаются не до конца изученными некоторые вопросы этиологии и патогенеза, имеется ряд нерешенных проблем относительно наиболее эффективных и безопасных методов ее лечения.

Данная работа посвящена изучению показателей феррокинетики при ранней анемии НД в зависимости от степени недоношенности и обоснованию некоторых способов ее коррекции.

Поскольку изучение этиологии анемии непосредственно связано с исследованием показателей метаболизма железа, его взаимосвязи с обменом витаминов, прежде всего витамина V_{12} и фолиевой кислоты (ФК), а также с активностью эритропоэза, в данной работе проведено определение следующих показателей: сывороточный и эритроцитарный ферритин (СФ и ЭФ), сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), трансферрин (Тф), растворимый трансферриновый рецептор (рТфР), эритропоэтин (ЭПО). Использование данных показателей объясняется тем, что все указанные соединения являются информативными маркерами различных сторон феррокинетики и эритропоэза.

СФ отражает состояние как запасного фонда железа, так как его концентрация прямо пропорциональна запасам железа в макрофагах и гепатоцитах, так и системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), поскольку высокие значения СФ отражают ее активацию [15, 16]. ЭФ является показателем эффективности эритропоэза: в норме в зрелых эритроцитах уровень ЭФ незначителен,

но он резко повышается при неэффективном эритропоэзе в клетках, не прошедших нормальную дифференцировку. Наиболее высокое содержание ЭФ регистрируется в эритроидных клетках-предшественниках [17]. Тф — основной железо-транспортный белок, уровень которого подвержен значительным колебаниям в зависимости от потребности организма в железе; однако резкое снижение Тф может отражать снижение белковосинтетической функции печени [16,17]. ТфР является белком, регулирующим поступление железа в клетку, он обнаруживается на всех пролиферирующих клетках, особенно на эритроидных. Усеченный фрагмент ТфР, называемый рТфР, может быть определен в сыворотке крови, уровень которого напрямую коррелирует с общей массой ТфР в организме. Содержание рТфР в плазме крови отражает уровень активности эритропоэза и находится в прямой корреляционной взаимосвязи со степенью тканевой гипоксии различного генеза [15]. ЭПО — гормон, регулирующий эритроидную дифференцировку и отражающий потребность организма в кислороде. Причем важное значение имеет место образования ЭПО — у плода он вырабатывается в печени, что делает его менее чувствительным к гипоксии, в то время как в постнатальной жизни — в почках [8]. Уровень ЭПО у НД при рождении значительно варьирует и после рождения (между 2-м и 30-м днями жизни) быстро снижается [2]. Подобное уменьшение концентрации ЭПО у НД, как и доношенных новорожденных, связано с насыщением кислородом артериальной крови в легких, что облегчает его доставку тканям. После 2-го месяца жизни концентрация ЭПО существенно возрастает, быстро достигая уровня здоровых доношенных детей и взрослых [2]. В дальнейшем повышение уровня ЭПО может быть связано с ДЖ и необходимостью в усиленном гемоглобинообразовании, причем при остром ДЖ уровень ЭПО коррелирует с рТфР [2, 16, 17].

Содержание витамина V_{12} (V_{12}) и ФК характеризует активность метаболических процессов в организме, поскольку они участвуют в синтезе эритробластов [2,16]. При рождении у НД уровни V_{12} и ФК в сыворотке и эритроцитах соответствуют значениям здоровых доношенных новорожденных и взрослых, а к возрасту 1—2 месяцев снижаются, особенно у детей, имеющих массу тела при рождении менее 1700 г. Однако мегалобластная анемия развивается редко: лишь у некоторых НД в возрасте 6—10 нед, с массой тела при рождении менее 1200 г [2]. При развитии ДЖ значения V_{12} и ФК могут быть даже повышены, но они быстро снижаются при усилении синтеза Нб, например, при лечении ЭПО или препаратами железа [4, 18].

Динамическое исследование указанных показателей у НД может дать более точную информа-

о причинах ранней анемии НД и оказать существенную помощь в выборе адекватной терапии.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 112 недоношенных и 150 здоровых доношенных новорожденных детей. НД в зависимости от гестационного возраста (ГВ) составили 4 группы наблюдения: в 1-й группе было 30 детей с ГВ 35—37 нед (недоношенность I степени); во 2-й — 43 ребенка с ГВ 32—34 нед (недоношенность II степени); в 3-й — 32 ребенка с ГВ 29—31 нед (недоношенность III степени); в 4-й — 7 детей в возрасте 27—28 нед гестации (недоношенность IV степени). Более 50% из НД были обследованы в динамике. В качестве контрольных использованы показатели 150 здоровых доношенных новорожденных детей.

Наблюдение и лечение НД проводилось в отделении выхаживания недоношенных детей Республиканского перинатального центра г. Чебоксары (Чувашская Республика) и состояло из комплекса мероприятий, объем которых определялся в зависимости от степени недоношенности и состояния детей.

В связи с выраженным анемическим синдромом, развившимся на 12—20-й день жизни, 13 НД (6 из 3-й группы и 7 — из 4-й) получили трансфузии эритроцитной массы (ЭМ), а 12 детей (по 4 из 2-й, 3-й и 4-й групп) на 8—10-й день жизни — курс метаболитной терапии.

Применяли следующие метаболиты-субстраты энергетического обмена: липоевая кислота и витамин B_2 в дозе 1 мг/кг/сут, витамин B_5 в зависимости от массы тела (до 1500 г — 20 мг/сут, до 2000 г — 40 мг/сут, до 2500 г — 50—60 мг/сут). Курс метаболитной терапии назначали на 8 — 10-й день жизни и продолжали в течение 20 дней, а у 9 НД (75%) проведен повторный курс лечения метаболитами такой же продолжительности после 10-дневного перерыва.

Определение показателей феррокинетики и состояния эритропоэза проводили следующими методами: СФ и ЭФ — радиоиммунным с использованием наборов ИРМА-ферритин (Минск, РБ); СЖ — колориметрическим методом с батафенантролином стандартными наборами («Ла Хема», Чехия); V_{12} и ФК в сыворотке крови и эритроцитах — иммуноферментного анализа (ИФА) с применением моноклональных антител против соответственно V_{12} и ФК («Sigma», США); Тф определяли разработанным в ГНЦ методом радиальной диффузии в агаре с использованием моноспецифической антисыворотки против Тф человека [19]; рТфР — ИФА, разработанным в МГУ и ГНЦ РАМН с применением моноклональных антител против ТфР [19]; ЭПО — ИФА тест-наборами Pro Con EPO (С-Пб., Россия). Насыщение трансферрина железом (НТЖ) рассчитывали из значений СЖ и Тф по формуле: $СЖ/Тф \cdot 447 = \% НТЖ$, исходя из того, что молекула Тф имеет два железосвязывающих положения и молекулярная масса Тф равна 68 КД, а железа — 56 Д.

Таблица 1

Показатели феррокинетики и состояния эритропоэза у недоношенных новорожденных детей на 7—10-й день жизни в зависимости от степени недоношенности

Группы детей	СФ, мкг/л	ЭФ, мкг/г Нв	ЭПО, мU/л	СЖ, мкмоль/л	НТЖ, %	Тф, г/л	pТфР, мкг/л	В ₁₂ , пг/л		ФК, нг/л		Нв, г/л
								сыв.	эр.	сыв.	эр.	
1-я (n=30)	1356±383	83,1±25,5	69,4±8,2	20,7±7,1	65,3±22,8	1,4±0,2	8,6±0,6	1050	99	13	2,2	191±18
2-я (n=43)	1593±403	310,4±88,5	39,9±10,2	20±7,7	44,3±15,2	2,0±0,05	17,0±0,8	1500	244	12	4,9	170±12
3-я (n=32)	2728±952	185,2±38,7	21,6±5,8	21,4±7,1	40,8±8,8	1,8±0,05	18,5±1,5	1340	140	13,5	1,7	168±7
4-я (n=7)	2550±550	177,4±82,2	40,5±20,2	22,7±5,5	38,8±7,7	1,6±0,04	18,0±1,2	1480	220	15,7	2,9	163±11
Норма (n=150)	200—400	10—20	5—20	18—25	25—40	2,2—2,3	2,5—3,5	1015±140	92,8±11,7	10,3±2,6	1,6±0,7	171—216

Таблица 2

Показатели феррокинетики и состояния эритропоэза у недоношенных новорожденных детей на 29—31-й день жизни в зависимости от степени недоношенности

Группы детей	СФ, мкг/л	ЭФ, мкг/г Нв	ЭПО, мU/л	СЖ, мкмоль/л	НТЖ, %	Тф, г/л	pТфР, мкг/л	Нв, г/л
1-я (n=15)	802,7±305	79,9±22,8	34,0±10,2	17,6±5,2	53,1±18,1	1,5±0,03	5,7±1,1	132±7
2-я (n=18)	1055±382	87,8±33,3	44,1±8,8	14,5±8,1	46,7±12,9	1,4±0,02	5,8±1,3	116±6
3-я (n=16)	890,9±285,5	126,8±48,8	10,0±5,1	16,1±7,1	46,7±7,7	1,5±0,05	5,3±1,9	103±7
4-я (n=7)	1249±385	46,3±20,5	168,3±72,2	10,1±4,7	39,1±8,1	1,2±0,03	10,0±1,6	101±9
Норма (n=150)	200—400	10—20	5—20	18—25	25—40	2,2—2,3	2,5—3,5	171—216

Исследование указанных показателей проводили на 7—10-й и 29—31-й день, у 9 НД — на 7—8-й неделе жизни. Всего проведено 1521 исследование.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты по определению показателей феррокинетики на 7—10-й день жизни НД в зависимости от степени недоношенности.

Уровень СФ у НД в сравнении с доношенными новорожденными детьми резко повышен, причем наиболее высокие значения наблюдаются в 3-й и 4-й группах. Значения ЭФ также превышают физиологические пределы во всех группах, особенно во 2-й, 3-й и 4-й группах. Содержание Тф колеблется в пределах 1,4—1,8 г/л, что значительно ниже физиологической нормы и отражает, видимо, недостаточность синтетической функции печени у НД. Соответственно, значения НТЖ несколько

повышены. Таким образом, показатели феррокинетики указывают на наличие гиперферритинемии у НД на 7—10-й день жизни. Однако, поскольку в подавляющем большинстве случаев недоношенности сопутствуют инфекционно-воспалительные процессы смешанной этиологии, верификация которых не являлась целью нашего исследования, высокий уровень СФ может служить показателем активации системы СМФ в ответ на инфицирование. В свою очередь, нормальные значения СЖ у этих детей свидетельствуют против истинной гиперсидеремии и развития у них ДЖ. Поэтому использование а priori ферропрепаратов у НД на 1-м месяце жизни с профилактической целью, по всей вероятности, некорректно. Определение уровня ЭПО показало, что его значения выше нормы в 2—2,5 раза и находятся в обратной корреляционной связи со степенью недоношенности у детей первых трех групп, в то время как концентрация ЭПО в 4-й группе

Таблица 3

Показатели феррокинетики и состояния эритропоэза у недоношенных новорожденных детей в зависимости от вида терапии

Группы детей	СФ, мкг/л	ЭФ, мкг/г Нб	ЭПО, мU/л	СЖ, мкмоль/л	НТЖ, %	Тф, г/л	V ₁₂ сыв, пг/л	ФК сыв, нг/л	Нб, г/л
До терапии (n=25)	1523,4±250	188±58,8	23,8±3,9	15,9±5,8	25,5±4,8	2,4±0,05	1240±250	7,9±2,3	151±13
После гемотрансфузий* (n=13)	3330,6±959	140,3±72,2	37,9±15,9	16,4±5,5	35,4±15,1	2,1±0,05	1330±165	6,9±2,1	163±14
После 1-го курса метаболитов* (n=12)	578,6±115,5	257±59,9	30,8±7,1	11,8±3,2	21,2±4,9	2,5±0,07	988±180	6,5±1,7	167±8
После 2-го курса метаболитов** (n=9)	331,8±88,7	213,4±49,9	36,3±5,1	16,6±7,1	25,3±7,4	2,9±0,1	840±185	3,4±0,8	154±10

* возраст детей 29—31-й день жизни; ** возраст детей 7—8 недель жизни.

значительно варьирует, что, вероятно, связано с ее малочисленностью. Во всех группах мы наблюдали 1—2 случая с очень высокими значениями ЭПО (свыше 2000 мU/л). Вероятно, что у НД концентрация ЭПО в большей мере является индикатором степени тканевой гипоксии. Уровень рТфР у НД выше нормы, причем он был значительно выше у тех детей, матери которых имели гестационную ЖДА без феррокоррекции (18,4±2,2 мкг/л), чем у НД, рожденных матерями без ЖДА (1,4±0,3 мкг/л). Содержание V₁₂ и ФК в сыворотке и эритроцитах у НД оказались выше, чем аналогичные показатели у здоровых доношенных новорожденных.

В табл. 2 представлены результаты исследования показателей феррокинетики у НД на 29—31-й день жизни.

К концу 1-го месяца жизни уровень СФ снижается незначительно и остается выше нормы в 5—7 раз. ЭФ у всех НД также превышает пределы физиологической нормы, хотя у детей 2-й, 3-й и 4-й групп наблюдается тенденция к снижению его концентрации (p>0,05). В эти же сроки происходит снижение СЖ, что, возможно, является ранним маркером поздней анемии НД. К концу 1-го месяца жизни уменьшаются значения рТфР и ЭПО, за исключением детей 4-й группы. Это можно объяснить тем, что высвобождение ЭПО регулируется специальным механизмом и зависит от насыщения кислородом тканей почек и печени, и уровень ЭПО коррелирует с содержанием рТфР [8]. Вероятно, что у глубоко НД продукция ЭПО и экспрессия рТфР в большей степени отражают выраженность тканевой гипоксии, чем эритропоэтическую активность.

Для коррекции анемии НД необходимо проведение соответствующей адекватной терапии. В дан-

ной статье не обсуждаются вопросы выхаживания НД. Одним из основных методов лечения ранней анемии НД является до настоящего времени применение трансфузий ЭМ. Поэтому особый интерес для нас представлял сравнительный анализ показателей НД, получивших переливание ЭМ (на 12—20-й день жизни) и курс метаболитной терапии (табл. 3).

Гемотрансфузии резко увеличивают гиперферритинемия, поскольку уровень СФ возрастает вдвое: до трансфузий он составлял 1524,4±250 мкг/л, после трансфузий — 3330,6±959 мкг/л. Содержание ЭФ несколько снижается, поскольку, видимо, эффективность эритропоэза повышается (p>0,05). В то же время при использовании метаболитов наблюдается значительное уменьшение уровня СФ. Уровни ЭПО и СЖ остаются почти без изменений. Уменьшаются значения V₁₂ и ФК, что может свидетельствовать об использовании этих витаминов для синтеза эритробластов. Обращает на себя внимание увеличение значений ЭФ, что может являться маркером увеличения доли неэффективного эритропоэза при усилении процессов гемоглобинообразования и, вероятно, является физиологически оправданным механизмом для НД. После повторного курса метаболитной терапии у НД (в возрасте 7—8 нед жизни) значения СФ снижаются, а уровень ЭФ остается высоким. Эти данные можно сравнить с результатами аналогичных исследований, проведенных у здоровых доношенных детей: при рождении значения СФ у них составляют 120—150 мкг/л и ЭФ — 40—50 мкг/г Нб, а к концу 1-го месяца жизни они возрастают в 2—3 раза [4, 20]. Сравнение этих показателей, на наш взгляд, указывает на то, что высокий уровень ЭФ в неонатальный период жизни для НД является физиологическим, обеспечивая тем самым необходимую

интенсивность процессов гемоглинообразования. Исходя из сравнения полученных нами данных, наиболее адекватным видом терапии ранней анемии НД является, на наш взгляд, метаболитная. Она позволяет сохранить физиологический уровень Нв и избежать гиперферритинемии, характерной для трансфузионной терапии.

Таким образом, в данной работе показано, что ранняя анемия НД носит скорее дисметаболический характер и в большинстве случаев может купироваться соответствующими препаратами.

Представленная разработка требует продолжения, поскольку необходимо проведение дальнейших контролируемых исследований для сравнения эффективности различных схем лечения у данной уязвимой категории НД, к примеру, метаболитами-субстратами и препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 1/2006, приложение № 2.

А.И. Сергеева, А.А. Левина, Ю.И. Мамукова, Л.А. Горячкина, В.А. Родионов,

Т.В. Казюкова

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова И.П. Ранняя анемия недоношенных и рекомбинантный человеческий эритропоэтин в качестве эффективного метода лечения: Автореф. дисс.... канд.мед.наук. – М., 2002. – 20с.
2. Калиничева В.Н. Анемии у детей.— М., 1983.
3. Морщакова Е.Ф., Дмитриев А.В., Борисова И.П. // Педиатрия. – 1997. – №4. – С. 49-53.
4. Торубарова Н.А., Кошель И.В., Яцык Г.В. Кроветворение плода и новорожденного.— М., 1993. – 238 с.
5. Уиллоуби М. Детская гематология: Пер. с англ.— М., 1981. – 284 с.
6. Nathan D., Oski F. Hematology of infancy and childhood.—6thed.—Philadelphia, 2003. – 174 p.
7. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. Пособие для врачей-педиатров и гематологов / Под ред. А.Г. Румянцева и Ю.Н. Токарева. – Изд. 2-е. – М., 2004. – 216 с.
8. Tabarra L.A. // Arch. Intern. Med. – 1993. – Vol. 153. – P. 298-304.
9. Алексеев Н.А. Детская гематология. Практическое руководство. – СПб., 1998. – 543 с.
10. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. Руководство для врачей. – СПб., 2001. – 384 с.
11. Казакова Л.М. Дефицит железа и его профилактика в практике врача-педиатра. Метод. рекомендации для педиатров и акушеров. – М., 1998. – 23 с.
12. Бисярина В.П., Казакова Л.М. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста. – М., 1979. – 176 с.
13. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей. – М., 1998. – 64 с.
14. Domellof M., Cohen R.J., Dewey K.G. et al. // J. Pediatr. – 2001. – Vol. 138. – P. 679-687.
15. Olivares M., Walter T., Cook J.D. et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 72. – P. 1191-1195.
16. Andrews N.C. // Iron metabolism and related disorders. – Chavannes-de-Bogis; Geneva, 2002. – P.1-5.
17. Ponka P., Beaumont C., Richardson D.R. // Semin. Hematol. – 1998. – Vol. 35. – P.35-54.
18. Beguin I. // Iron metabolism and related disorders. – Chavannes-de-Bogis; Geneva, 2002. – P.1-5.
19. Левина А.А., Цибульская М.М., Коган А.Е., Катруха А.Г. // Пробл. гематологии и переливания крови. – 2001. – №2. – С. 29-31.
20. Косушкина Г.В. Показатели обмена железа при внутриутробных инфекциях у новорожденных детей: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. – Новосибирск, 2000. – 24 с.