

Оригинальная статья

Ю.Н. Пилипенко¹, А.В. Дмитриев², В.Г. Демихов³, Е.Ф. Морщакова³¹ Рязанская областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой² Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова³ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Рязань

Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

38

Контактная информация:

Дмитриев Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Адрес: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9, **тел.:** (4912) 76-00-00**Статья поступила:** 11.11.2008 г., **принята к печати:** 01.04.2009 г.

Проблема профилактики и лечения ранней анемии недоношенных по-прежнему актуальна, что связано с увеличением доли детей, выживающих с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Целью исследования являлась оптимизация схемы лечения ранней анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рч-ЭПО, Рекормон). В исследование были включены 94 ребенка с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: 26 детей получали рч-ЭПО по 500 МЕ/кг массы тела в нед, 33 — по 1000 МЕ/кг массы тела в нед, 35 детей составили контрольную группу. Рч-ЭПО вводили подкожно 1 раз в нед, начиная с 3–5-го дня жизни, в течение 6 нед. Все пациенты получали препарат железа в суточной дозе 4 мг/кг массы тела. В результате терапии удалось снизить потребность в гемотрансфузиях у детей, получавших рч-ЭПО в дозе 500 МЕ/кг массы тела в нед, почти в 5 раз по сравнению с контролем. Пациентам, получавшим рч-ЭПО в дозе 1000 МЕ/кг массы тела в нед, гемотрансфузий не потребовалось.

Ключевые слова: недоношенные, ранняя анемия, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, гемотрансфузии.

Yu. N. Pilipenko¹, A.V. Dmitriev², V.G. Demikhov³, E.F. Morschakova³¹ Ryazan Regional Children's Clinical Hospital² I.P. Pavlov Ryazan State Medical University³ Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Ryazan

Use of recombinant human erythropoietin in prophylaxis of severe anemia in prematurely born infants with very low and extremely low body weight

Problem of prophylaxis and treatment of early anemia of prematurely born infants is still very important. It's related to increase of rate of infants, surviving with very low and extremely low body weight at the time of birth. The purpose of trial was to provide an optimization of scheme of treatment of early anemia with recombinant human erythropoietin (rh-EPO, Recormon). This trial included 94 infants with very low and extremely low body weight at the time of birth. 26 infants was treated with rh-EPO 500 ME/kg once a week, and 33 infants — with rh-EPO 1000 ME/kg once a week, 35 infants was in control group. Rh-EPO was administrated by subcutaneous introduction once a week, from 3–5 day of life during 6 week. All patients receive iron in dose 4 mg/kg daily. As a result, the need in transfusion was decreased 5 times lower in group of children receiving rh-EPO 500 ME/kg weekly compared to control group. Patients, receiving rh-EPO 1000 ME/kg weekly, had no need in hemotransfusions.

Key words: premature, early anemia, recombinant human erythropoietin, hemotransfusion.

С увеличением доли выживших детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении все более актуальными задачами неонатологов становятся профилактика и лечение анемии. Наиболее частым вариантом анемии является ранняя анемия недоношенных, которая развивается на 3–6-й нед жизни, по данным разных авторов, у 17–91% детей с гестационным возрастом 34 нед [1–3]. Особенности такой формы анемии являются ее нормохромность и нормоцитарность, снижение концентрации гемоглобина (Hb) < 110 г/л, низкий уровень ретикулоцитов и эритропоэтина, высокая чувствительность эритроидных предшественников к эритропоэтину [4]. Причинами развития ранней анемии недоношенных считаются неадекватно низкая продукция эритропоэтина, быстрое увеличение объема циркулирующей крови на фоне большей скорости прироста массы тела по сравнению с показателем у доношенных детей, укороченное время жизни эритроцитов, замедленное переключение синтеза с фетального Hb на HbA, неблагоприятные факторы ante- и постнатального периода, перинатальные кровопотери [4–6].

Особенно тяжелое течение ранняя анемия недоношенных принимает у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В сочетании с отягощающими перинатальный период факторами, присущими преобладающему большинству детей данной категории, анемия может привести к таким последствиям, как хроническая гипоксия, метаболический ацидоз, задержка в увеличении массы тела, апноэ, бради- или тахикардия, длительное персистирование артериального протока [7, 8]. Это позволяет трактовать раннюю анемию недоношенных как патологическое состояние, требующее адекватной терапии.

До настоящего времени для лечения тяжелой анемии недоношенных используются в основном заместительные гемотрансфузии, которые сопряжены с высоким риском заражения трансмиссивными инфекциями (гепатит В и С, цитомегалия, ВИЧ-инфекция и др.). Кроме этого гемотрансфузии могут привести к гемолизу в результате активации тканевых антигенов эритроцитов, иммуносупрессии, волемической перегрузке, перегрузке железом, нарушению водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, угнетению продукции эндогенного эритропоэтина, что часто сопряжено с рецидивами анемии [9–12].

Альтернативным патогенетически обоснованным средством лечения анемии недоношенных является рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО). Первое его клиническое испытание осуществлено D. Halperin и соавт.

в 1990 г., в исследовании которого 7 недоношенных новорожденных детей получали рч-ЭПО подкожно в дозе 25–100 МЕ на 1 кг массы тела 3 раза в неделю в течение 4 нед в комбинации с препаратами железа и витамином Е [13]. У всех детей в результате наблюдались умеренная ретикулоцитарная реакция и снижение концентрации ферритина в сыворотке крови. Анализ литературы показывает, что большинство современных мировых исследований направлены на изучение и разработку таких критериев, как время начала терапии рч-ЭПО, доза препарата, путь и кратность введения, длительность курса, а также на изучение роли рч-ЭПО в снижении числа трансфузий эритроцитарной массы.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация схемы применения рч-ЭПО для повышения эффективности терапии ранней анемии недоношенных у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и предупреждения развития тяжелой формы заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое контролируемое рандомизированное исследование были включены 94 недоношенных ребенка с массой тела при рождении 750–1500 г. Критериями исключения до и в ходе испытания были:

- врожденные нарушения метаболизма, деформации скелета, аномалии развития, хромосомные нарушения;
- гемолитическая болезнь новорожденных, гемолитические анемии, заменные переливания крови и плазмаферез;
- фето-фетальная или фето-материнская трансфузия, а также массивные желудочно-кишечные кровотечения в раннем неонатальном периоде, требующие гемотрансфузий;
- хирургические вмешательства;
- искусственная вентиляция легких или спонтанное дыхание с положительным давлением на выдохе более 7 сут и концентрацией кислорода в дыхательной смеси более 40%;
- доказанные в течение первого полугодия жизни врожденные инфекции с трансплацентарным заражением;
- применение препаратов с возможным токсическим действием на костный мозг;
- гематокрит > 0,6, лейкоцитоз > 40×10^9 /л, тромбоцитоз > 700×10^9 /л.

Существенных различий в гестационном возрасте, массе тела при рождении и нозологии в группах испытуемых не было (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	Контроль	рч-ЭПО-500	рч-ЭПО-1000
Число пациентов, абс.	35	26	33
Гестационный возраст, нед	30,1 ± 2,6	30,6 ± 2,2	30,7 ± 1,9
Масса тела при рождении, г	1292 ± 205	1197 ± 186	1195 ± 220
ИБК I–II степени, %	38,4	34,6	36,3
ИБК III степени, %	7,7	7,7	6,1
РДС и пневмонии, %	82,1	92,3	90,1
Объем эксфузии крови в первые 10 дней жизни, мл/кг	9,1 ± 2,6	10,1 ± 3,1	9,5 ± 2,9

Примечание.

ИБК — интравентрикулярные кровоизлияния; РДС — респираторный дистресс-синдром.

Для лечения использовался рч-ЭПО-β (Рекормон, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) в форме шприц-тюбиков по 500, 1000 и 2000 МЕ, разрешенный к применению у новорожденных детей. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа ($n = 26$) — дети, которым вводили рч-ЭПО в дозе 500 МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю, начиная с 3–5-го дня жизни в течение 6 нед — группа «рч-ЭПО-500»; 2-я группа ($n = 33$) — дети, получавшие рч-ЭПО в дозе 1000 МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю, начиная с 3–5-го дня жизни в течение 6 нед — группа «рч-ЭПО-1000»; контрольная группа ($n = 35$) — пациенты, не получавшие рч-ЭПО. Все дети с 10-го дня жизни получали ежедневно перорально сульфат железа в дозе 4 мг элементарного железа на 1 кг массы тела.

Показаниями к инфузии эритроцитарной массы в раннем неонатальном периоде явились:

- при проведении искусственной вентиляции легких — уровень Hb и гематокрита капиллярной крови < 140 г/л и 0,4 соответственно;
- при наличии самостоятельного дыхания — уровень Hb и гематокрита капиллярной крови < 120 г/л и 0,35 соответственно.

Детям в возрасте старше 3 нед эритроцитарную массу вводили при наличии клинических признаков анемии в виде бледности кожных покровов, плоской весовой кривой, тахикардии, тахипноэ в сочетании с лабораторными показателями: уровень Hb в образцах капиллярной крови < 80 г/л, гематокрита $< 0,24$.

Критериями эффективности применения препарата были потребность в гемотрансфузиях в испытуемых группах, степень тяжести анемии у наблюдаемых детей и динамика лабораторных показателей.

В ходе исследования определяли следующие лабораторные показатели, отражающие состояние эритропоэза:

- число эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, уровень Hb, гематокрит, средний объем эритроцитов, содержание Hb в эритроцитах; определение проводили в образцах капиллярной крови однократно до начала терапии и далее каждые 10 дней;
- концентрацию железа в сыворотке крови и общую железосвязывающую способность сыворотки крови фотометрическим методом на 1-й и 4-й неделе курса терапии рч-ЭПО;

- содержание ферритина в сыворотке крови — на анализаторе «ГАММА-НТ» иммунорадиометрическим методом.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика гематологических показателей у новорожденных контрольной группы была типичной для детей данной возрастной группы и отражала особенности эритропоэза у недоношенных. После короткого периода относительного постоянства показателей в раннем неонатальном периоде на протяжении последующих 5 нед жизни происходило более чем 2-кратное снижение количества эритроцитов, уровня Hb и гематокрита. В группах детей, лечившихся рч-ЭПО, снижение этих показателей независимо от дозы значительно замедлялось, в конце курса терапии количество эритроцитов, уровень Hb и гематокрита в испытуемых группах были достоверно выше, чем в контроле, в среднем на 20%. С 7-й недели жизни у детей, получавших рч-ЭПО, в отличие от больных контрольной группы отмечалась тенденция к повышению этих показателей (табл. 2; рис. 1).

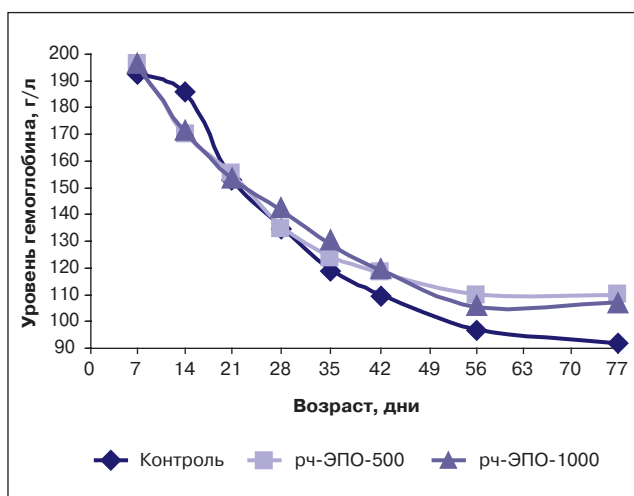
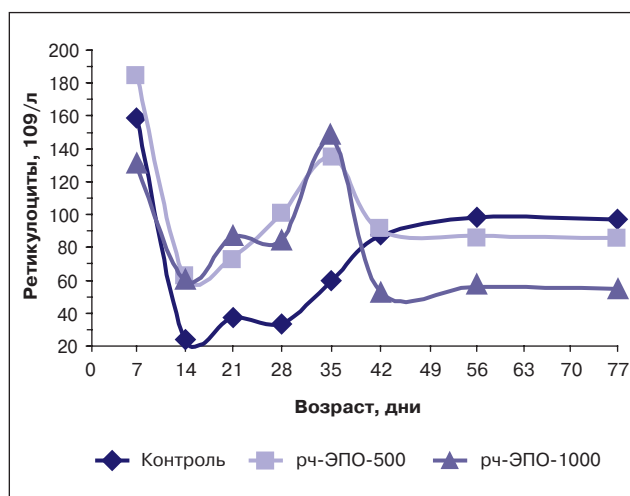
На протяжении всего периода наблюдения у обследованных средний объем эритроцитов существенно не менялся, оставаясь в пределах 98–104 фл. Содержание Hb в эритроцитах проявляло слабо выраженную тенденцию к снижению от (38 до 32 пг). Число ретикулоцитов в периферической крови резко понижалось во всех группах к 10–14-му дню жизни вследствие физиологических особенностей эритропоэза новорожденных, однако у детей, получающих рч-ЭПО, снижение было менее резким. Минимальная пиковая точка данного показателя в контроле была достоверно ниже в 3 раза. Со 2-й по 5-ю неделю терапии наблюдалось увеличение числа ретикулоцитов в обеих группах с последующим их снижением и стабилизацией с 6-й недели жизни. В контрольной группе повышение числа ретикулоцитов шло замедленно, со стабилизацией также с 6-й недели жизни, но на более высоком уровне, чем в лечебных группах (рис. 2). Такая динамика числа ретикулоцитов у детей в контрольной группе отражала кислородный статус организма ребенка с клинико-лабораторными признаками анемии II–III степени.

Таблица 2. Динамика средних уровней эритроцитов и гематокрита в группах в ходе исследования

Возраст, дни	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$			Гематокрит, %		
	контроль	рч-ЭПО-500	рч-ЭПО-1000	контроль	рч-ЭПО-500	рч-ЭПО-1000
0–7	$5,3 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,8$	$53,8 \pm 5,1$	$51,8 \pm 6,3$	$53,1 \pm 6,7$
8–14	$4,9 \pm 0,7$	$4,7 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,5$	$51,4 \pm 6,5$	$48,1 \pm 2,1^*$	$47,2 \pm 5,0^*$
15–21	$4,2 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,7$	$41,1 \pm 7,5$	$45,2 \pm 5,7^*$	$44,2 \pm 6,4^*$
22–28	$3,8 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,6^*$	$37,9 \pm 7,0$	$41,5 \pm 5,2^*$	$42,8 \pm 5,3^*$
29–35	$3,3 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,8^*$	$3,9 \pm 0,5^*$	$33,1 \pm 5,3$	$38,6 \pm 8,3^*$	$40,1 \pm 4,4^*$
36–42	$3,1 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,5^*$	$3,7 \pm 0,3^*$	$33,2 \pm 7,1$	$37,5 \pm 5,6^*$	$38,4 \pm 2,0^*$
43–56	$2,8 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,5^*$	$3,2 \pm 0,4^*$	$29,6 \pm 5,0$	$36,3 \pm 4,8^*$	$34,1 \pm 3,9^*$
57–77	$2,7 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,6^*$	$3,3 \pm 0,4^*$	$27,1 \pm 3,4$	$34,9 \pm 5,9^*$	$35,2 \pm 3,4^*$

Примечание.

* — $p < 0,05$ — статистически значимое отличие по сравнению с контрольной группой.

Рис. 1. Динамика среднего уровня Hb в исследуемых группах**Рис. 2.** Динамика среднего количества ретикулоцитов в исследуемых группах

Отчетливых различий в показателях тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови в испытуемых группах за период наблюдения не было. В ходе исследования побочных реакций и осложнений у детей не зарегистрировано.

Показатели метаболизма железа в течение курса терапии менялись следующим образом. В контрольной группе уровень железа повышался, а ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки крови понижался, тогда как в группах пациентов, получавших рч-ЭПО, происходило снижение сывороточного уровня ферритина и железа и повышение уровня общей железосвязывающей способности сыворотки крови (табл. 3). Указанная динамика показателей метаболизма железа свидетельствует об активной его мобилизации из депо и указывает на необходимость назначения препаратов железа в достаточной дозировке.

Результаты подобных исследований, проводимых в разных странах, весьма неоднородны как по предлагаемым схемам применения препаратов рч-ЭПО, так и по полученным результатам. Так, в отличие от настоящего исследования X. Carbonell-Estrany и соавт. рч-ЭПО применяли 3 раза в неделю в дозе 250 МЕ/кг в сочетании с пероральным приемом железа в суточной дозе 2–12 мг/кг в 2-х группах

недоношенных детей: с массой тела при рождении < 1250 г и в пределах 1250–1500 г. Наиболее выраженный эритропоэзстимулирующий эффект был достигнут у детей с экстремально низкой массой тела [14]. В исследовании S. Нотопо и соавт. у детей с экстремально низкой массой тела использовалась меньшая доза рч-ЭПО — 200 МЕ/кг дважды в неделю. В результате за время лечения 61% пациентов понадобилось одно или несколько инфузий эритроцитарной массы [15].

Наиболее важным результатом настоящего исследования явилось снижение потребности в гемотрансфузиях в группе пациентов, получающих рч-ЭПО в дозе 500 МЕ/кг 1 раз в неделю, более чем в 5 раз ($p = 0,017$) в сравнении с контрольной группой. Пациентам, получающим рч-ЭПО в дозе 1000 МЕ/кг 1 раз в неделю, гемотрансфузий не потребовалось. Приведенные данные свидетельствуют о дозозависимом эритропоэзстимулирующем действии рч-ЭПО. Это согласуется с результатами клинического испытания Z. Badiе и соавт., в котором рч-ЭПО применяли в высокой дозе (400 МЕ /кг 3 раза в нед) в течение 6 нед, начиная с 8–14 дня жизни [16]. В сравнении с группой плацебо у детей, получавших рч-ЭПО, были более высокий средний уровень гематокрита (34 против 29%) и абсолют-

Таблица 3. Динамика показателей метаболизма железа в исследуемых группах

Показатель	Возраст, недели жизни					
	1 нед	4 нед	1 нед	4 нед	1 нед	4 нед
	контроль		рч-ЭПО-500		рч-ЭПО-1000	
Ферритин, нг/л	333 ± 102	155 ± 94	410 ± 53	110 ± 70	191 ± 78	104 ± 75
Сывороточное железо, мкмоль/л	19,7 ± 2,4	28,3 ± 11,3	25,1 ± 8,7	24,2 ± 8,6	17,2 ± 5,4	15,5 ± 4,9
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкмоль/л	49,6 ± 13,1	37,4 ± 12,3	59,5 ± 20,6	70,5 ± 16,4	89,3 ± 16,7	91,4 ± 17,5

ное число ретикулоцитов (57×10^6 против 10×10^6) и только 26% пациентов понадобились инфузии эритроцитарной массы (в группе плацебо — в 50% случаев). Подобные исследования в течение последних 2–3 лет проводились также в США, Германии, Австрии [17–19].

Приблизительные затраты на профилактику или лечение анемии рч-ЭПО по испытанной нами схеме составляют от 4 до 8 тыс. руб. на курс (в зависимости от массы тела при рождении и ее динамики), это существенно ниже стоимости лечения ожидаемых гемотрансфузионных осложнений. Отличием данной схемы назначения рч-ЭПО от других, описанных в литературе, является сокращение количества введений до 1 раза в неделю, что делает метод менее инвазивным, не снижая эффекты.

В целом полученные в ходе исследования фактические данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата рч-ЭПО при раннем его назначении (3–5-й день жизни) не только для лечения, но и профилактики развития тяжелых форм ранней анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Являясь безопасной и эффективной альтерна-

тивной гемотрансфузией, рч-ЭПО, стимулируя эритропоэз, замедляет снижение показателей периферической крови и стабилизирует их на клинически удовлетворительном уровне. В сочетании с мерами по предупреждению перинатальной гипоксии, адекватной терапией инфекционно-токсических состояний, кардиореспираторных нарушений и профилактикой патологических кровопотерь рч-ЭПО, снижая потребность в заместительных гемотрансфузиях, уменьшает риск трансфузионных осложнений. Применение большей дозы препарата в сочетании с адекватной метаболической поддержкой не вызывает осложнений и является эффективным методом профилактики ранней анемии недоношенных.

Таким образом, раннее использование препарата Рекормон (рч-ЭПО) предупреждает развитие тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Применение рч-ЭПО позволяет существенно снизить потребность в заместительных гемотрансфузиях; клиническая эффективность зависит от дозы препарата. При этом местных и системных побочных эффектов не отмечено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бисярина В.П., Казакова Л.Н. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста. — М.: Медицина, 1979. — С. 179.
2. Дегтярев Д.Н., Куфмашева Н.А., Володин Н.Н. Современное представление о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей // Педиатрия. — 1995. — № 2. — С. 78–81.
3. Султанова Г.Ф. Анемия недоношенных детей. — Чебоксары, 1989. — С. 17–40, 82–89.
4. Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44, № 3. — С. 12–16.
5. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение. — М., 2002. — С. 137–144, 266–278.
6. Жетишев Р.А. Эритропоэтин: механизмы регуляции эритропоэза и применение рекомбинантного препарата в профилактике и лечении анемии у детей раннего возраста (обзор литературы) // Российский семейный врач. — 2000. — № 2. — С. 12–16.
7. Мосягина Е.Н. Анемии детского возраста. — М., 1969. — 300 с.
8. Пясецкая Н.М. Ранняя анемия недоношенных детей: профилактика и лечение рекомбинантным эритропоэтином (эпоэтин-бета): Учебное пособие. — Киев, 2004. — 26 с.
9. Ohls R., Veerman M., Christensen R. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution // J. Pediatr. — 1996. — № 128. — P. 518–523.
10. Stockman J.A. Anaemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse // Pediatric Clinic of North Am. — 1986. — № 33. — P. 111–128.

11. Testa M., Reali A., Copula M. Role of rHuEPO on blood transfusions in preterm infants after the fifteenth day of life // Pediatr. Hematol. Oncol. — 1998. — V. 5, № 5. — P. 415–420.
12. Аграненко В.А., Крижевская Ю.В. Передача вирусных инфекций при переливаниях крови и ее компонентов // Гематол. и трансфузиол. — 1991. — № 6. — С. 25–27.
13. Halperin D., Wacker P., Lacourt G. et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study // J. Pediatr. — 1990. — № 116. — P. 779–786.
14. Carbonell-Estrany X., Figueras-Alou J., Alvares E. Erythropoietin and prematurity — where do we stand? // J. Perinat. Med. — 2005. — V. 33, № 4. — P. 277–286.
15. Homono S., Muqishima M., Minato M. Prediction of transfusions in extremely low-birthweight infants in the erythropoietin era. Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, Tokyo, 2006. — V. 48, № 6. — P. 572–576.
16. Badiie Z., Pourmirzaiee M., Kelishadi R. et al. Recombinant human erythropoietin and blood transfusion in low-birth weight preterm infants under restrictive transfusion guidelines // Saudi Med. J. — 2006. — V. 27, № 6. — P. 817–820.
17. Warwood T., Ohls R., Lambert D. et al. Urinary excretion of darbepoetin after intravenous vs subcutaneous administration to preterm neonates // J. Perinatol. — 2006. — V. 26, № 10. — P. 636–639.
18. Klipp M., Holzwarth A.U., Poeschl J.M. et al. Effects of erythropoietin on erythrocyte deformability in non-transfused preterm infants // Acta Paediatr. — 2007. — V. 96, № 2. — P. 253–256.
19. Haiden N., Klebermass K., Cardona F. et al. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity // Pediatrics. — 2006. — V. 118, № 1. — P. 180–188.