

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 14.06.2023  
Принята к печати 14.07.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-136-145

# Диагностическая значимость сывороточного эритропоэтина как маркера перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Д.Р. Шарафутдинова<sup>1,2</sup>, Е.Н. Балашова<sup>1</sup>, Ю.В. Кесслер<sup>1</sup>, И.А. Ведикина<sup>1</sup>, Ю.В. Сухова<sup>1</sup>,  
А.Р. Киртбая<sup>1,2</sup>, А.Ю. Рындин<sup>1,2</sup>, Т.Ю. Иванец<sup>1</sup>, О.В. Ионов<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения  
Московской области»

Поиск перспективных маркеров повреждения головного мозга у недоношенных новорожденных представляет большой интерес и имеет важное значение для разработки и оптимизации индивидуальных диагностических и терапевтических подходов нейропротекции в неонатологии. Цель: оценить диагностическую значимость сывороточного эритропоэтина (сЭПО) в 1-е сутки жизни (с. ж.) как маркера перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении. Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17 ноября 2016 г.) и утверждено решением ученого совета (протокол №19 от 29 ноября 2016 г.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. От родителей пациентов было получено письменное информированное согласие на включение в исследование. В исследование были включены 47 недоношенных новорожденных с ОНМТ, родившихся в 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, у которых в 1-е с. ж. определялась концентрация сЭПО в венозной крови. В зависимости от уровня сЭПО новорожденные были разделены на 3 группы: 1-я группа – недоношенные новорожденные с ОНМТ с низкой концентрацией сЭПО в 1-е с. ж. ( $< 20$  МЕ/л,  $n = 24$ ); 2-я группа – недоношенные новорожденные с ОНМТ со средней концентрацией сЭПО ( $20-39$  МЕ/л,  $n = 14$ ) (референтные значения) – группа сравнения; 3 группа – недоношенные новорожденные с ОНМТ с повышенной концентрацией сЭПО ( $\geq 40$  МЕ/л,  $n = 9$ ). Мы определяли частоту поражения головного мозга, включая внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярную лейкомаляцию. В исследуемой когорте концентрация сЭПО не коррелировала с гестационным возрастом. В 1-й группе ВЖК  $\leq$  II степени отмечались у 4/24 (16,7%) новорожденных, во 2-й группе ВЖК  $\leq$  II степени – у 3/14 (21,4%), ВЖК III степени – у 1/14 (7,1%), в 3-й группе ВЖК  $\leq$  II степени – у 1/9 (11,1%), ВЖК III степени – у 1/9 (11,1%),  $p > 0,05$ . Случаев перивентрикулярной лейкомаляции среди исследуемых новорожденных не отмечалось. Высокая концентрация сЭПО в 1-е с. ж. у недоношенных новорожденных с ОНМТ не была связана с повышением риска перинатального поражения головного мозга. Клиническая ценность и практическая значимость определения сЭПО в 1-е с. ж. как маркера перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с ОНМТ не продемонстрировали высокой информативности. Для оценки роли сЭПО в прогнозировании неонатальных исходов требуются дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** недоношенный новорожденный, сывороточный эритропоэтин, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция

Шарафутдинова Д.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 136–45. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-136-145

## Diagnostic significance of serum erythropoietin as a marker of perinatal brain damage in premature newborns with very low birth weight

D.R. Sharafutdinova<sup>1,2</sup>, E.N. Balashova<sup>1</sup>, Yu.V. Kessler<sup>1</sup>, I.A. Vedikhina<sup>1</sup>, Yu.V. Sukhova<sup>1</sup>, A.R. Kirtbaya<sup>1,2</sup>,  
A.Yu. Ryndin<sup>1,2</sup>, T.Yu. Ivanets<sup>1</sup>, O.V. Ionov<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow

<sup>3</sup>Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow

### Контактная информация:

Шарафутдинова Дияна Рашидовна,  
канд. мед. наук, старший научный  
сотрудник, врач-анестезиолог-  
реаниматолог отделения реанимации и  
интенсивной терапии  
им. проф. А.Г. Антонова Института  
неонатологии и педиатрии;  
ассистент кафедры непрерывного  
профессионального образования и  
симуляционных технологий ФГБУ «НМИЦ  
АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава  
России; доцент кафедры неонатологии  
Клинического института детского здоровья  
им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый  
МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава  
России (Сеченовский Университет)  
Адрес: 119435, Москва,  
ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4  
E-mail: dikarush@gmail.com

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 14.06.2023  
Accepted 14.07.2023

The search for promising markers of brain damage in premature newborns is important for the development and optimization of individual diagnostic and therapeutic approaches to neuroprotection in neonatology. Objective: to evaluate the diagnostic significance of serum erythropoietin (sEPO) on the 1<sup>st</sup> day of life as a marker of perinatal brain damage in premature infants with very low birth weight (VLBW). The study protocol was approved by the Biomedical Research Ethics Committee (Minutes No.12 of 17 November 2016) and the Scientific Council (Minutes No.19 of 29 November 2016) of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Written informed consent to the patients' participation in the study was obtained from their parents. The study included 47 premature infants with VLBW born in 2018 at the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. In these patients, sEPO was determined on the 1<sup>st</sup> day of life. Depending on the level of sEPO, infants were divided into 3 groups: group 1 – premature infants with VLBW with a low sEPO level on the 1<sup>st</sup> day of life ( $< 20$  IU/L,  $n = 24$ ); group 2 – premature infants with VLBW with an average sEPO level of 20–39 IU/L (reference values) ( $n = 14$ ) – control group; group 3 – premature infants with VLBW with an elevated sEPO level ( $\geq 40$  IU/L,  $n = 9$ ). We determined the frequency of brain damage, including intraventricular hemorrhages (IVH) and periventricular leukomalacia. sEPO was not correlated with gestational age. In group 1, IVH  $\leq$  Grade II was observed in 4/24 (16.7%) infants; in group 2, IVH  $\leq$  Grade II was observed in 3/14 (21.4%) infants, and 1/14 (7.1%) infant had IVH Grade III; in group 3, IVH  $\leq$  Grade II was noted in 1/9 (11.1%) infant, and IVH Grade III – in 1/9 (11.1%) infant,  $p > 0.05$ . There were no cases of periventricular leukomalacia. A high sEPO level on the 1<sup>st</sup> day of life in premature infants with VLBW was not associated with an increased risk of perinatal brain damage. The clinical value and practical significance of the determination of sEPO on the 1<sup>st</sup> day of life as a marker of perinatal brain damage in premature infants with VLBW did not demonstrate any benefits. Further studies are required to assess the role of sEPO in predicting neonatal outcomes.

**Key words:** premature infants, serum erythropoietin, recombinant human erythropoietin, intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia

Sharafutdinova D.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 136–45.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-136-145

Эритропоэтин (ЭПО) является гормоном, синтез которого увеличивается в условиях гипоксии [1]. Согласно данным литературы, ЭПО не проникает через плаценту [2]. Повышение концентрации ЭПО в плазме плода свидетельствует о его гипоксии и имеет сильную корреляцию с ее выраженностью [3]. Согласно доклиническим исследованиям, ЭПО обладает нейропротективными свойствами [4]. Предварительные результаты использования экзогенного ЭПО в качестве нейропротекторного средства были многообещающими при неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии [5] и показали улучшение когнитивных результатов у недоношенных новорожденных [6, 7]. Однако в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях 2016 и 2020 гг. сообщалось, что у крайне и очень недоношенных новорожденных лечение высокими дозами ЭПО рутинно не рекомендуется и не оправдано, так как статистически значимо не снижает риск развития неврологических нарушений, оцениваемых с использованием шкалы Бейли, в возрасте 2 лет [8, 9]. На следующем этапе исследования и при проведении анализа результатов среди детей в возрасте 5 лет показатели развития нервной системы также не различались [10]. Что касается эндогенного ЭПО, то его высокая концентрация в крови в течение первых дней жизни у крайне недоношенных новорожденных ассоциирована с неонатальной заболеваемостью [11] и неонатальной энцефалопатией, отклонениями по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и смертностью у доношенных детей, перенесших перинатальную асфиксию [12].

Существуют немногочисленные данные о связи между уровнями эндогенного ЭПО при рождении и исходами у недоношенных новорожденных, в том числе исходами и заболеваниями нервной системы.

Известно, что наиболее высокому риску перинатального поражения головного мозга подвержены недоношенные новорожденные. Сохраняется большой интерес к выявлению ранних и прогностически значимых биологических маркеров и предикторов перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных как в раннем, так и в позднем неонатальном периодах.

**Цель нашего исследования** – оценить диагностическую значимость сывороточного ЭПО (сЭПО) в 1-е сутки жизни (с. ж.) как маркера перинатального поражения головного мозга, включая внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), перивентрикулярную лейкомаляцию (ПВЛ), у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование были включены недоношенные новорожденные с ОНМТ, родившиеся в 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, у которых определялась концентрация сЭПО в 1-е с. ж. ( $n = 56$ ). Критериями исключения были серьезные врожденные пороки развития, генетические синдромы, водянка плода, наследственные метаболические нарушения обмена веществ. Мы исключили из исследования 3 новорожденных, умерших в течение первой недели жизни и 6 новорожденных, у которых отмечался выраженный гемолиз в образцах крови. Таким образом, в исследование были включены 47 недоношенных новорожденных с ОНМТ (рисунки 1).

Исходя из поставленной цели, мы проводили деление детей на группы и анализ данных, основыв-

## Correspondence:

Diana R. Sharafutdinova,  
Cand. Med. Sci., a senior researcher, an anesthesiologist-intensivist at the A.G. Antonov Intensive Care Unit of the Institute of Neonatology and Pediatrics; assistant of the Department of Continuing Professional Education and Simulation Technologies, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Associate Professor at the Department of Neonatology of the N.F. Filatov Clinical Institute for Children's Health, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University)  
Address: 2, building 4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia  
E-mail: dikarush@gmail.com

ваясь на полученных значениях сЭПО в 1-е с. ж. На основании исследований [13–15], в которых приводятся сведения о средних и медианных значениях концентрации сЭПО у новорожденных, мы приняли описанные значения, равные 20–39 МЕ/л, в качестве референтных. В соответствии с полученными данными концентрации сЭПО венозной крови в 1-е с. ж. новорожденные были разделены на 3 группы:

- 1-я группа: недоношенные новорожденные с ОНМТ с низкой концентрацией сЭПО в 1-е с. ж. ( $< 20$  МЕ/л,  $n = 24$ );

- 2-я группа: недоношенные новорожденные с ОНМТ со средней концентрацией сЭПО (20–39 МЕ/л,  $n = 14$ ) (референтные значения) – группа сравнения;

- 3-я группа: недоношенные новорожденные с ОНМТ с повышенной концентрацией сЭПО ( $\geq 40$  МЕ/л,  $n = 9$ ).

Проведен анализ особенностей соматического анамнеза, течения беременности и родов у матерей исследуемых новорожденных (таблицы 1, 2). В исследуемую популяцию вошли 28 женщин с медианой возраста 35,5 года. Критериями диагноза анемии у женщин являлись значения гемоглобина менее 109 г/л. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, анемия легкой степени диагностировалась при уровне гемоглобина 90–109 г/л, анемия средней тяжести – при гемоглобине 70–89 г/л и тяжелая анемия – при гемоглобине менее 70 г/л [16].

Характеристики детей при рождении представлены в таблице 3 (гестационный возраст (ГВ), антропометрические данные при рождении, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни). Оценка физического развития проводилась с использованием дифференцированных по полу детей междуна-

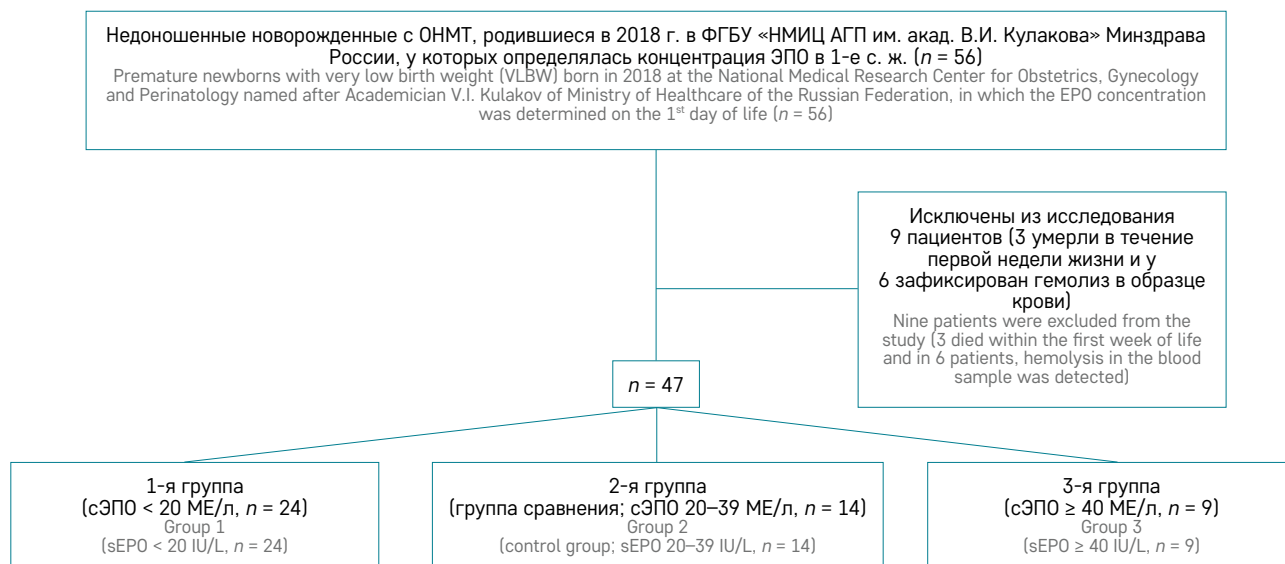
родных диаграмм INTERGROWTH-21<sup>st</sup> (Международный консорциум по росту плода и новорожденного) [17]. В случаях, когда масса тела при рождении была равной значению менее 10-го перцентиля, регистрировалась малая масса для ГВ; при сочетании массы и длины тела при рождении, равных значениям менее 10-го перцентиля, – малый размер для ГВ, если масса была выше 90-го перцентиля, выставлялся диагноз крупновесный для ГВ. В каждой группе проведена оценка частоты ВЖК с указанием степени тяжести, ПВЛ. Диагноз ВЖК устанавливался согласно классификации, предложенной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [18]. Диагноз ПВЛ устанавливался с учетом данных ультразвукового исследования (УЗИ) и МРТ головного мозга.

Концентрация ЭПО определялась в течение первого часа жизни в сыворотке крови до назначения парентеральной дотации белков, жиров, витаминов, рекомбинантного человеческого ЭПО (рчЭПО) и энтерального питания. Определение концентрации сЭПО проводилось с использованием иммуноферментного метода с хемилюминесцентной детекцией ELISA (Biomerica, Германия). Венозная кровь в объеме 1,0 мл собиралась с пробирку с гепарином. Образцы венозной крови от пациентов центрифугировались в тот же день. Полученная сыворотка аликвотировалась и замораживалась при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17 ноября 2016 г.) и утверждено решением ученого совета (протокол №19 от 29 ноября 2016 г.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. От родителей было получено письменное информированное согласие на включение в исследование.

**Рисунок 1**  
Формирование выборки пациентов

Figure 1  
Flow chart of patient enrollment  
sEPO – serum erythropoietin



### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 20.0. Характеристики новорожденных и их матерей представлены в виде абсолютных и относительных значений. Сравнение распределения проводилось с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Учитывая отсутствие нормального распределения переменных, применялись непараметрические методы анализа. Категориальные переменные описаны с помощью значений медианы с интерквартильным размахом (interquartile range, IQR), который представляет собой разницу между 1-м и 3-м квартилями (Q1–Q3), или 25-м и 75-м процентилями, а также указанием наименьшего и наибольшего значений переменной (min–max). Изменения количественных переменных в исследуемых группах анализировали с помощью непараметрического теста Краскала–Уоллиса. При сравнении качественных переменных использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона (ожидаемое явление > 10),  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса (ожидаемое явление > 5, но < 10), точный критерий Фишера (ожидаемое явление < 5), отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициентов корреляции Пирсона и оценки силы корреляционной

связи по шкале Чеддока, где значения < 0,1 характеризуют отсутствие связи, 0,1–0,3 – слабую связь, 0,3–0,5 – умеренную, 0,5–0,7 – заметную, более 0,7 – высокую связь. Значения  $p$  ниже 0,05 считались статистически значимыми.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 представлены данные анамнеза, течения беременности женщин, родивших детей, включенных в исследование.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, частота хронического гломерулонефрита, сахарного диабета, гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, преэклампсии, нарушений фетоплацентарных кровотоков, задержки роста плода, анемии перед родоразрешением (легкой и средней степени тяжести) между исследуемыми группами статистически значимо не отличалась. Анемии тяжелой степени перед родоразрешением у исследуемых женщин не отмечалось. Почти у половины женщин перед родоразрешением регистрировалась анемия легкой и средней степени тяжести. Значимой корреляции между уровнем гемоглобина у женщин перед родоразрешением и концентрацией сЭПО у их недоношенных новорожденных не выявлено ( $p = 0,922$ ).

**Таблица 1**  
Особенности анамнеза и течения беременности женщин

**Table 1**  
The maternal medical history and the course of pregnancy

Параметр Parameter	1-я группа (сЭПО < 20 МЕ/л, n = 24) Group 1 (sEPO < 20 IU/L, n = 24)	2-я группа (группа сравнения; сЭПО 20–39 МЕ/л, n = 14) Group 2 (control group; sEPO 20–39 IU/L, n = 14)	3-я группа (сЭПО ≥ 40 МЕ/л, n = 9) Group 3 (sEPO ≥ 40 IU/L, n = 9)	p
Возраст, годы, медиана (IQR) Age, years, median (IQR)	38,5 (34,0–40,0)	34,0 (25,0–37,0)	28,0 (31,0–33,0)	0,101
Хронический гломерулонефрит, n (%) Chronic glomerulonephritis, n (%)	1 (4,2)	1 (7,1)	0	0,709
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	1 (4,2)	0	0	–
Гестационный сахарный диабет, n (%) Gestational diabetes mellitus, n (%)	2 (8,3)	0	0	–
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	5 (20,8)	3 (21,4)	2 (22,2)	0,999
Преэклампсия, n (%) Preeclampsia, n (%)	9 (37,5)	2 (14,3)	2 (22,2)	0,192
Многоплодная беременность, n (%) Multiple pregnancy, n (%)	12 (50)	7 (50,0)	3 (33,3)	0,609
Нарушение фетоплацентарных кровотоков, n (%) Impaired fetoplacental blood flow, n (%)	6 (25,0)	4 (28,6)	4 (44,4)	0,588
Задержка роста плода, n (%) Fetal growth restriction, n (%)	2 (8,3)	4 (28,6)	3 (33,3)	0,171
Анемия перед родоразрешением, n (%) Predelivery anemia, n (%)	12 (50,0)	6 (42,8)	2 (22,2)	0,138
Анемия легкой степени перед родоразрешением, n (%) Mild predelivery anemia, n (%)	7 (29,2)	4 (28,5)	2 (22,2)	0,517
Анемия средней степени перед родоразрешением, n (%) Moderate predelivery anemia, n (%)	5 (20,8)	2 (14,3)	0	0,375
Гемоглобин у женщин перед родоразрешением, г/л, медиана (IQR) Predelivery hemoglobin level in women, g/L, median (IQR)	111,5 (99,0–127,0)	122,0 (117,0–130,0)	115,0 (111,0–116,0)	0,951

Note. IQR – interquartile range.

В таблице 2 представлены способы родоразрешения и показания к экстренному оперативному родоразрешению.

В большинстве случаев родоразрешение проводилось путем кесарева сечения (таблица 2). Дети с высоким уровнем сЭПО чаще рождались путем экстренного кесарева сечения (66,7%), однако статистически значимой разницы при сравнении с другими группами не выявлено. Ведущим показанием к экстренному родоразрешению являлось ухудшение состояния плода при нарушении фетоплацентарных кровотоков (нулевом или реверсном диастолическом кровотоке в артериях пуповины) по данным УЗ-доплерографии.

Всем новорожденным проводилось сцеживание или отсроченное пережатие пуповины после рождения (таблица 3).

Частота проведения процедур сцеживания или отсроченного пережатия пуповины в группах были сопоставимы (таблица 3).

Медиана сЭПО в 1-е с. ж. у всех недоношенных новорожденных с ОНМТ составила 17,9 МЕ/л (IQR 9,9–30,2 МЕ/л). В таблице 4 приведены медианы концентрации сЭПО в каждой группе.

Характеристика новорожденных при рождении представлена в таблице 5.

Из 47 живорожденных детей, вошедших в исследование, 34% ( $n = 16/47$ ) родились с массой тела менее 1000 г, 66% ( $n = 31/47$ ) – с массой 1000–1499 г. Медиана ГВ составила 30,0 недели. Статистически значимых отличий в ГВ, антропометрических данных при рождении, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни между группами не выявлено (таблица 5). Значимой корреляции между ГВ и концентрацией сЭПО в 1-е с. ж. не обнаружено,  $p = 0,719$ .

Основные диагнозы детей представлены в таблице 6.

Как видно из данных, представленных в таблице 6, практически у всех новорожденных, включенных

**Таблица 2**  
Способы родоразрешений

Table 2  
The types of delivery

Параметр Parameter	1-я группа (сЭПО < 20 МЕ/л, $n = 24$ ) Group 1 (sEPO < 20 IU/L, $n = 24$ )	2-я группа (группа сравнения; сЭПО 20–39 МЕ/л, $n = 14$ ) Group 2 (control group; sEPO 20–39 IU/L, $n = 14$ )	3-я группа (сЭПО ≥ 40 МЕ/л, $n = 9$ ) Group 3 (sEPO ≥ 40 IU/L, $n = 9$ )	$p$
Вагинальные роды, $n$ (%) Vaginal delivery, $n$ (%)	2 (8,3)	1 (7,1)	1 (11,1)	0,680
Оперативные роды, $n$ (%) Operative delivery, $n$ (%)				
Вакуум-экстракция Vacuum extraction	0	0	0	–
Плановое кесарево сечение Planned caesarean section	16 (66,7)	6 (42,9)	3 (33,3)	0,334
Экстренное кесарево сечение Emergency caesarean section	6 (25,0)	7 (50,0)	5 (55,5)	0,310
Показания к экстренному кесареву сечению, $n$ (%) Indications for emergency caesarean section, $n$ (%)				
Нарушение фетоплацентарных кровотоков Impaired fetoplacental blood flow	5/6 (83,3)	4/7 (57,2)	4/5 (80,0)	0,588
Кровотечение, отслойка плаценты Bleeding, placental abruption	1/6 (16,7)	3/7 (42,8)	1/5 (20,0)	0,417

**Таблица 3**  
Частота проведения сцеживания или отсроченного пережатия пуповины в исследуемых группах

Table 3  
The frequency of umbilical cord milking or delayed umbilical cord clamping in the study groups

Параметр Parameter	1-я группа (сЭПО < 20 МЕ/л, $n = 24$ ) Group 1 (sEPO < 20 IU/L, $n = 24$ )	2-я группа (группа сравнения; сЭПО 20–39 МЕ/л, $n = 14$ ) Group 2 (control group; sEPO 20–39 IU/L, $n = 14$ )	3-я группа (сЭПО ≥ 40 МЕ/л, $n = 9$ ) Group 3 (sEPO ≥ 40 IU/L, $n = 9$ )	$p$
Сцеживание пуповины, $n$ (%) Umbilical cord milking, $n$ (%)	14 (58,3)	8 (57,1)	5 (55,6)	0,700
Отсроченное пережатие пуповины (более 60 с), $n$ (%) Delayed umbilical cord clamping (more than 60 seconds), $n$ (%)	8 (33,3)	5 (35,7)	4 (44,4)	0,898

**Таблица 4**  
Концентрация сЭПО в 1-е с. ж. пациентов, включенных в исследование

Table 4  
The sEPO concentration on the 1<sup>st</sup> day of life in patients included in the study

Параметр Parameter	1-я группа (сЭПО < 20 МЕ/л, $n = 24$ ) Group 1 (sEPO < 20 IU/L, $n = 24$ )	2-я группа (группа сравнения; сЭПО 20–39 МЕ/л, $n = 14$ ) Group 2 (control group; sEPO 20–39 IU/L, $n = 14$ )	3-я группа (сЭПО ≥ 40 МЕ/л, $n = 9$ ) Group 3 (sEPO ≥ 40 IU/L, $n = 9$ )
сЭПО в 1-е с. ж., МЕ/л, медиана (IQR) sEPO on the 1 <sup>st</sup> day of life, IU/L, median (IQR)	11,0 (7,7–15,2)	26,7 (24,2–29,0)	67,7 (58,2–83,8)



в исследование, основным диагнозом являлась врожденная пневмония – 40/47 (85,1%), у 1/47 (2,1%) – врожденный сепсис, у 6/47 (1,8%) – респираторный дистресс-синдром, отличий между группами не выявлено.

В таблице 7 представлена частота ВЖК, постгеморрагической вентрикуломегалии и ПВЛ в группах недоношенных новорожденных с ОНМТ.

При анализе частоты таких перинатальных поражений головного мозга, как ВЖК различных степеней,

постгеморрагическая вентрикуломегалия, в исследуемых группах недоношенных новорожденных с ОНМТ значимых отличий не выявлено. Ни у одного ребенка среди исследуемых новорожденных не была зарегистрирована ПВЛ (таблица 7).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гипоксия является одним из ведущих факторов повреждения головного мозга. Поскольку вслед-

**Таблица 5**  
Параметры новорожденных при рождении в исследуемых группах

**Table 5**  
The parameters at birth of newborns in the study groups

Параметр Parameter	1-я группа (сЭПО < 20 МЕ/л, n = 24) Group 1 (sEPO < 20 IU/L, n = 24)	2-я группа (группа сравнения; сЭПО 20–39 МЕ/л, n = 14) Group 2 (control group; sEPO 20–39 IU/L, n = 14)	3-я группа (сЭПО ≥ 40 МЕ/л, n = 9) Group 3 (sEPO ≥ 40 IU/L, n = 9)	p
ГВ, недели, медиана (IQR) Gestational age (GA), weeks, median (IQR)	30,0 (29,0–32,0)	29,0 (28,0–30,0)	30,0 (30,0–31,0)	0,278
ГВ, недели, медиана (min–max) GA, weeks, median (min–max)	30,0 (26,5–34,0)	29,0 (26,0–34,0)	30,0 (28,0–31,5)	
Масса тела при рождении, г, медиана (IQR) Birth weight, g, median (IQR)	1290 (992,5–1388,5)	1220 (983–1280)	1210 (817–1390)	0,502
Масса тела при рождении, г, медиана (min–max) Birth weight, g, median (min–max)	1290 (597,5–1487,5)	1220 (820–1385)	1210 (780–1415)	
Масса тела при рождении < 1000 г, n (%) Birth weight < 1000 g, n (%)	16 (66,7)	9 (64,3)	6 (66,7)	0,988
Масса тела при рождении ≥ 1000 г, n (%) Birth weight ≥ 1000 g, n (%)	8 (33,3)	5 (35,7)	3 (33,3)	0,988
Длина, см, медиана (IQR) Length, cm, median (IQR)	27,0 (35,5–39,0)	37,0 (34,5–39,0)	38,0 (35,0–41,0)	0,634
Масса-ростовые показатели соответствуют ГВ, n (%) Weight and height parameters are appropriate for GA, n (%)	17 (70,8)	12 (85,7)	6 (66,7)	0,500
Малый размер для ГВ, n (%) Small size for GA, n (%)	6 (25,0)	2 (14,3)	2 (22,2)	0,736
Малая масса для ГВ, n (%) Low weight for GA, n (%)	1 (4,3)	0	1 (11,1)	0,443
Крупновесный для ГВ, n (%) High weight for GA, n (%)	0	0	0	–
Мальчик/девочка, n Male/female, n	14/10	8/6	6/3	0,888
Оценка по шкале Апгар, 1-я минута, баллы, медиана (IQR) Apgar score at 1 minute, median (IQR)	6,5 (6,0–7,0)	6,0 (6,0–7,0)	7,0 (6,0–7,0)	0,560
Оценка по шкале Апгар, 1-я минута, баллы, медиана (min–max) Apgar score at 1 minute, median (min–max)	6,5 (4,0–7,0)	6,0 (1,0–7,0)	7,0 (2,0–7,0)	
Оценка по шкале Апгар, 5-я минута, баллы, медиана (IQR) Apgar score at 5 minutes, median (IQR)	8,0 (7,0–8,0)	7,0 (7,0–8,0)	8,0 (7,0–8,0)	0,158
Оценка по шкале Апгар, 5-я минута, баллы, медиана (min–max) Apgar score at 5 minutes, median (min–max)	8,0 (6,0–8,0)	7,0 (3,0–8,0)	8,0 (4,0–8,0)	

**Таблица 6**  
Основные диагнозы в исследуемых группах

**Table 6**  
Main diagnoses in the study groups

Основной диагноз Main diagnosis	1-я группа (сЭПО < 20 МЕ/л, n = 24) Group 1 (sEPO < 20 IU/L, n = 24)	2-я группа (группа сравнения; сЭПО 20–39 МЕ/л, n = 14) Group 2 (control group; sEPO 20–39 IU/L, n = 14)	3-я группа (сЭПО ≥ 40 МЕ/л, n = 9) Group 3 (sEPO ≥ 40 IU/L, n = 9)	p
Врожденная пневмония, n (%) Congenital pneumonia, n (%)	21 (87,5)	11 (78,6)	8 (88,9)	0,527
Врожденный сепсис, n (%) Congenital sepsis, n (%)	0	1 (7,1)	0	–
Респираторный дистресс-синдром, n (%) Respiratory distress syndrome, n (%)	3 (12,5)	2 (14,3)	1 (11,1)	0,869

Таблица 7

Частота ВЖК, постгеморрагической вентрикуломегалии и ПВ в исследуемых группах

Table 7

The frequency of intraventricular hemorrhages (IVH) and periventricular leukomalacia (PVL) in the study groups

Неонатальные исходы Neonatal outcomes	1-я группа (сЭПО < 20 МЕ/л, n = 24) Group 1 (sEPO < 20 IU/L, n = 24)	2-я группа (группа сравнения; сЭПО 20–39 МЕ/л, n = 14) Group 2 (control group; sEPO 20–39 IU/L, n = 14)	3-я группа (сЭПО ≥ 40 МЕ/л, n = 9) Group 3 (sEPO ≥ 40 IU/L, n = 9)	p
ВЖК I степени, n (%) IVH grade I, n (%)	3 (12,5)	2 (14,3)	1 (11,1)	0,970
ВЖК II степени, n (%) IVH grade II, n (%)	1 (4,2)	1 (7,1)	0	0,723
ВЖК III степени, n (%) IVH grade III, n (%)	0	1 (7,1)	1 (11,1)	0,348
Постгеморрагическая вентрикуломегалия, n (%) Posthemorrhagic ventriculomegaly, n (%)	0	0	1 (11,1)	–
ПВП, n (%) PVL, n (%)	0	0	0	–

ствие гипоксии концентрация ЭПО повышается, он может быть полезным биомаркером для прогнозирования патологии со стороны нервной системы. Но для корректной интерпретации изменения концентрации сЭПО в клинической практике следует учитывать, что гипоксия бывает различной этиологии. Она может возникать при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, неэффективном газообмене и нарушении транспорта кислорода из атмосферы в кровь, при снижении кислородной емкости крови (при анемии), недостаточности кровообращения, нарушении использования кислорода тканями, вследствие чрезмерной функциональной нагрузки на орган или ткань. Отягощенный соматический, акушерско-гинекологический анамнез и особенности течения беременности могут существенно влиять на неврологические исходы у новорожденных, а связанная с плацентарной недостаточностью хроническая гипоксия играет ключевую роль в формировании задержки роста плода [19]. В нашем исследовании при анализе течения беременности статистически значимых различий между группами мы не обнаружили. Однако обращает на себя внимание, что относительная частота нарушения фетоплацентарных кровотоков в 3-й группе была выше, чем в 1-й и 2-й группах. Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых отличий, страдание кровотоков в системе «мать–плацента–плод» является безусловным фактором, приводящим к гипоксии плода, что и подтверждается более высокими концентрациями сЭПО у новорожденных этой группы в первые часы жизни.

Известно, что ЭПО не проникает через плаценту [2]. Основываясь на экспрессии ЭПО в ответ на гипоксию, мы предполагали, что наличие и тяжесть анемии у женщин перед родоразрешением может влиять на сЭПО у их новорожденных, повышая его концентрацию. Однако мы получили противоположные результаты. Общая частота анемии легкой и средней степеней тяжести перед родоразрешением в

группах была сопоставима. Между тем, если частота анемии легкой степени в исследуемых группах составляла от 22 до 29% и значимо не отличалась, то относительная частота анемии средней степени тяжести перед родоразрешением чаще встречалась в 1-й группе, в 3-й же группе таких случаев не было зарегистрировано вовсе. Безусловно, исследуемые группы были небольшие, что могло существенно повлиять на результаты. Однако можно предположить, что наличие анемии легкой и средней степени тяжести у женщин перед родоразрешением существенно не влияет и не приводит к гипоксии плода. Вероятно, работают компенсаторные механизмы защиты. Следует учитывать и тот факт, что в наше исследование были включены недоношенные новорожденные с ОНМТ, и их реакция на гипоксию может отличаться от доношенных новорожденных.

Для более точной оценки взаимосвязи концентрации сЭПО и гипоксии при рождении в нашем исследовании концентрация сЭПО определялась в течение первых часов жизни. Основными показаниями к экстренному оперативному родоразрешению путем кесарева сечения являлись ухудшение кровотоков в системе «мать–плацента–плод», кровотечение и отслойка плаценты. При этом статистически значимой разницы в оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни между группами не отмечалось.

Данные литературы о концентрации сЭПО у недоношенных детей различного ГВ немногочисленны и зачастую противоречивы. В исследовании Forestier и соавт. [20] концентрация ЭПО измерялась в 163 образцах крови плода с 18-й недели и до конца беременности. Авторы сообщили, что концентрация ЭПО у плода оставалась стабильной на протяжении всей беременности, отсутствовала достоверная корреляция между концентрацией ЭПО и ГВ. Напротив, Seikku и соавт. [21] обнаружили, что концентрация сЭПО отличалась у доношенных и недоношенных новорожденных и коррелировала с ГВ. Следует отметить, что полученная исследователями

корреляционная связь являлась слабой ( $r = 0,250$ ). В то же время Bahg и соавт. сообщили об отсутствии различий в уровнях сЭПО между доношенными ( $n = 13$ ) и недоношенными ( $n = 10$ ) новорожденными [22]. Rancken и соавт. [23] определяли концентрацию ЭПО в сыворотке пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных и обнаружили, что чем меньше ГВ, тем ниже концентрация сЭПО. Мы определяли концентрацию сЭПО исключительно у недоношенных новорожденных с ОНМТ и не оценивали ее у поздних недоношенных и доношенных новорожденных. Поэтому наши результаты трудно сравнить с описанными выше. Тем не менее мы анализировали значения сЭПО у недоношенных новорожденных различного ГВ и наши результаты не выявили зависимости концентрации сЭПО и ГВ у недоношенных новорожденных с ОНМТ. Медиана ГВ составила 30,0 недели. Концентрация сЭПО в 1-е с. ж. составила 17,9 МЕ/л (IQR 9,9–30,2 МЕ/л). Статистически значимой корреляционной связи между ГВ и концентрацией сЭПО в 1-е с. ж. не выявлено,  $p = 0,719$ .

В настоящее время опубликовано много исследований об использовании экзогенного ЭПО в качестве нейропротектора у новорожденных. Доказательства нейропротекторной роли ЭПО противоречивы: рандомизированные плацебо-контролируемые исследования 2016 и 2020 гг. не показали никакой пользы и эффективности назначения высоких доз ЭПО в целях улучшения неврологических исходов [8–10]. Изучению же концентрации эндогенного ЭПО и его взаимосвязи с различными неонатальными исходами посвящены немногочисленные исследования. Наиболее раннее из них, проведенное еще в 1988 г., показало, что высокие концентрации ЭПО в плазме крови при острой асфиксии при рождении ( $n = 31$ , из них 5 недоношенных новорожденных) были связаны с повышением риска развития детского церебрального паралича, низкими показателями нервно-психического развития в возрасте 2 лет (индекс умственного развития по шкале Бейли ниже 90) и смертью [24]. Схожие результаты были получены в исследовании Rancken и соавт. [23], опубликованном в 2022 г. У 878 детей, родившихся в период с 2012 по 2016 г. в больницах Хельсинкского университета, определялась концентрация ЭПО в сыворотке пуповинной крови при рождении. В когорте, включающей как доношенных, так и недоношенных новорожденных, концентрация сЭПО коррелировала с ГВ ( $r = 0,526$ ) и была ниже у недоношенных детей. Авторы пришли к выводу, что высокая концентрация сЭПО ( $> 100$  МЕ/л) была связана с повышенным риском тяжелой патологии нервной системы (ОШ 4,87; 95% ДИ 1,05–22,58). Korzeniewski и соавт. определяли уровни эндогенного ЭПО на 14-й день у 786 недоношенных новорожденных ГВ менее

28 недель. Высокая концентрация эндогенного ЭПО была связана с повышенным риском повреждения головного мозга у недоношенных новорожденных, очень низкими ( $< 55$ ) показателями умственного (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,5–3,5) или психомоторного (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,6–3,7) развития в возрасте 2 лет, а также микроцефалией (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,5–3,8) [25]. В группе детей с высокой концентрацией сЭПО и системным воспалительным ответом был выше риск развития вентрикуломегалии, гемипаретического церебрального паралича. Вместе с тем ряд исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что ЭПО оказывает антиапоптотическое, противовоспалительное и антиоксидантное действия [26–28]. ЭПО способствует реваскуляризации и нейрогенезу [29–33]. ЭПО также рассматривается как белок, участвующий в регуляции системного воспаления. Согласно данным Suresh и соавт., у недоношенных детей концентрация ЭПО в крови на 1, 7 и 14-й дни после рождения меняется в зависимости от продукции белков воспаления [31]. Высокий уровень ЭПО в сочетании с высокими концентрациями цитокинов в образце крови, взятом в течение первого месяца жизни, был связан с повышенным риском развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности у 10-летних детей, родившихся недоношенными [32, 33]. Zageen и соавт. оценивали неврологическое развитие и уровень цитокинов у детей школьного возраста, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию в неонатальном периоде [34]. Авторы представили данные о том, что концентрация ЭПО у детей, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию, была выше по сравнению с контрольной группой, особенно в ответ на стимуляцию липополисахаридом *in vitro*. В нашем исследовании врожденная инфекция (пневмония, сепсис) регистрировалась во всех группах с одинаковой частотой. В отличие от описанных исследований наша когорта состояла из недоношенных новорожденных с ОНМТ. При анализе влияния высоких концентраций сЭПО на частоту перинатальных поражений головного мозга (ВЖК I–III степеней, постгеморрагическая вентрикуломегалия) в группах недоношенных новорожденных с ОНМТ, статистически значимых отличий не выявлено. Случаев ПВЛ ни у одного новорожденного не зарегистрировано.

Высокая эндогенная продукция ЭПО при гипоксическом поражении нервной системы может указывать на то, что, несмотря на нейротрофические эффекты ЭПО, у некоторых новорожденных вследствие тяжелой и продолжающейся гипоксии прогрессирует повреждение головного мозга, и маркером этого поражения является высокая концентрация сЭПО. Также важным является временной фактор. В экспериментальных моделях демонстрируется, что повы-



шение ЭПО в плазме начинается не ранее чем через 90 мин от начала острой гипоксии у взрослых [35] и в течение 2–3 ч у плодов [36, 37]. Пиковые концентрации ЭПО достигаются через 1–2 дня, после чего снижаются. ЭПО не сохраняется в тканях, период его полураспада в крови у новорожденных составляют 2–4 ч [38]. Таким образом, даже если новорожденный ребенок испытывает гипоксию во время родов, сЭПО может еще не успеть отреагировать и повыситься. Поэтому определение концентрации сЭПО в динамике может быть более информативным методом для выявления и оценки длительности гипоксии.

Заметным ограничением нашего исследования был сравнительно небольшой объем выборки. Возможно, при продолжении научной работы и увеличении когорты пациентов полученные результаты будут более информативными и практически значимыми. В текущее исследование были включены только недоношенные новорожденные с ОНМТ, что также может являться ограничением, однако это связано непосредственно с целью и дизайном работы. В данном исследовании мы не проводили анализ изменения концентрации сЭПО в динамике в течение неонатального периода, а также не оценивали отдаленные неврологические исходы у исследуемых групп детей. Вместе с тем проведен достаточно подробный анализ анамнеза матерей, течения беременностей и родов и, соответственно, оценка антенатальных факторов, влияющих на концентрацию сЭПО у детей в первые часы после рождения, что, безусловно, является сильной стороной этого исследования.

Исследования по изучению диагностической значимости сЭПО в качестве маркера, ассоциированного с неонатальными исходами, весьма неоднозначны, а порой и противоречат друг другу. Недостаточно изучена динамика изменения эндогенного ЭПО при терапии экзогенным ЭПО, а также при проведении гемотрансфузий у новорожденных различного ГВ.

Исходя из полученных нами результатов, клиническая ценность и практическая значимость опреде-

ления сЭПО в 1-е с. ж. как маркера перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с ОНМТ в настоящее время требуют дополнительного и тщательного анализа, без которого могут привести к ошибочной интерпретации тяжести поражения и, соответственно, некорректной тактике наблюдения за ребенком. Для оценки роли эндогенного ЭПО в прогнозировании рисков перинатального поражения головного мозга и других неонатальных исходов требуются дальнейшие исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом исследовании нашей целью было определить, является ли сЭПО информативным и диагностически значимым маркером для оценки и прогнозирования риска перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с ОНМТ. Наша гипотеза заключалась в том, что у недоношенных новорожденных с более высокой концентрацией сЭПО могут чаще определяться гипоксические поражения центральной нервной системы. Мы не обнаружили статистически значимой связи между высокой концентрацией сЭПО в 1-е с. ж. и повышенным риском развития поражения головного мозга у недоношенных новорожденных, таких как ВЖК и ПВЛ.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Sharafutdinova D.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

**Balashova E.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

**Vedikhina I.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0591-4325>

**Sukhova Yu.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9657-5375>

**Kirtbaya A.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

**Ryndin A.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5560-8759>

**Ivanets T.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

**Ionov O.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4153-133X>

## Литература

1. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011; 589: 1251–8. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.195057
2. Widness J.A., Schmidt R.L., Sawyer S.T. Erythropoietin transplacental passage – review of animal studies. *J Perinat Med* 1995; 23: 61–70. DOI: 10.1515/jpme.1995.23.1-2.61
3. Teramo K.A., Widness J.A. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology* 2009; 95: 105–16. DOI: 10.1159/000153094
4. Rangarajan V., Juul S.E. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 481–8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.008
5. Martini S., Austin T., Aceti A., Faldella G., Corvaglia L. Free radicals and neonatal encephalopathy: mechanisms of injury, biomarkers, and antioxidant treatment perspectives. *Pediatr Res* 2020; 87: 823–33. DOI: 10.1038/s41390-019-0639-6
6. Ohls R.K., Cannon D.C., Phillips J., Caprihan A., Patel S., Winter S., et al. Preschool assessment of preterm infants treated with darbepoetin and erythropoietin. *Pediatrics* 2016; 137: e20153859. DOI: 10.1542/peds.2015-3859

7. Fischer H.S., Reibel N.J., Buhner C., Dame C. Prophylactic early erythropoietin for neuroprotection in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics* 2017; 139: e20164317. DOI: 10.1542/peds.2016-4317
8. Natalucci G., Latal B., Koller B., Rüegger C., Sick B., Held L., et al. Effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 2079–85. DOI: 10.1001/jama.2016.5504
9. Juul S.E., Comstock B.A., Wadhawan R., Mayock D.E., Courtney S.E., Robinson T., et al. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N Engl J Med* 2020; 382: 233–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1907423
10. Natalucci G., Latal B., Koller B., Rüegger C., Sick B., Held L., et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 years after prophylactic early high-dose recombinant human erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants. *JAMA* 2020; 324: 2324–7. DOI: 10.1001/jama.2020.19395
11. Holm M., Skranes J., Dammann O., Fichorova R.N., Allred E.N., Leviton A. Systemic endogenous erythropoietin and associated disorders in extremely preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: 458–63. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309127
12. Sweetman D.U., Onwuneme C., Watson W.R., Murphy J.F., Molloy E.J. Perinatal asphyxia and erythropoietin and VEGF: serial serum and cerebrospinal fluid responses. *Neonatology* 2017; 111: 253–9. DOI: 10.1159/000448702
13. Widness J.A., Susa J.B., Garcia J.F., Singer D.B., Sehgal P., Oh W., et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest* 1981; 67: 637–42. DOI: 10.1172/JCI110078
14. Teramo K.A., Widness J.A., Clemmons G.K., Voutilainen P., McKinlay S., Schwartz R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 710–6.
15. Forestier F., Daffos F., Catherine N., Renard M., Andreux J.P. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991; 77: 2360–3. DOI: 10.1182/blood.V77.11.2360.2360
16. Всемирная организация здравоохранения. База данных «Здоровье для всех». Наемоглобин concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, 2011 [Electronic resource]. URL: [http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_ru](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru) (accessed 28.06.2023).
17. Intergrowth-21<sup>st</sup> translated resources – charts and tables. [Electronic resource]. URL: <https://intergrowth21.tghn.org/translated-resources> (accessed 28.06.2023).
18. Оказание медицинской помощи новорожденным детям с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, постгеморрагической гидроцефалией: Клинические рекомендации. Под ред. Н.Н. Володина, С.К. Горелышева, В.Е. Попова. М.; 2014. 24 с.
19. Клинические рекомендации, утвержденные МЗ РФ. Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери. Разработчик: ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). М.; 2022.
20. Forestier F., Daffos F., Catherine N., Renard M., Andreux J.P. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991; 77: 2360–3. DOI: 10.1182/blood.V77.11.2360.2360
21. Seikku L., Stefanovic V., Rahkonen P., Teramo K., Paavonen J., Tikkanen M., Rahkonen L. Amniotic fluid and umbilical cord serum erythropoietin in term and prolonged pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 233: 1–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.022
22. Bahr T.M., Ward D.M., Jia X., Ohls R.K., German K.R., Christensen R.D. Is the erythropoietin-erythroferrone-hepcidin axis intact in human neonates? *Blood Cells Mol Dis* 2021; 88: 102536. DOI: 10.1016/j.bcmd.2021.102536
23. Ruth V., Autti-Ramo I., Granstrom M.L., Korkman M., Raivio K.O. Prediction of perinatal brain damage by cord plasma vasopressin, erythropoietin, and hypoxanthine values. *J Pediatr* 1988; 113: 880–5. DOI: 10.1016/S0022-3476(88)80024-6
24. Rancken E.J., Metsäranta M.P.H., Gissler M., Rahkonen L.K., Haataja L.M. Endogenous erythropoietin at birth is associated with neurodevelopmental morbidity in early childhood. *Pediatr Res* 2022; 92 (1): 307–14. DOI: 10.1038/s41390-021-01679-0
25. Korzeniewski S.J., Allred E., Wells Logan J., Fichorova R.N., Engelke S., Kuban K.C.K. Elevated endogenous erythropoietin concentrations are associated with increased risk of brain damage in extremely preterm neonates. *PLoS One* 2015; 10: e0115083. DOI: 10.1371/journal.pone.0115083
26. Juul S.E., Pet G.C. Erythropoietin and neonatal neuroprotection. *Clin Perinatol* 2015; 42: 469–81. DOI: 10.1016/j.clp.2015.04.004
27. Teramo K.A., Klemetti M.M., Widness J.A. Robust increases in erythropoietin production by the hypoxic fetus is a response to protect the brain and other vital organs. *Pediatr Res* 2018; 84: 807–12. DOI: 10.1038/s41390-018-0054-4
28. Suresh S., Rajvanshi P.K., Noguchi C.T. The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response. *Front Physiol* 2020; 10: 1534. DOI: 10.3389/fphys.2019.01534
29. Martini S., Austin T., Aceti A., Faldella G., Corvaglia L. Free radicals and neonatal encephalopathy: mechanisms of injury, biomarkers, and antioxidant treatment perspectives. *Pediatr Res* 2020; 87: 823–33. DOI: 10.1038/s41390-019-0639-6
30. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Павлович С.В., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2018; 6 (3 (21)): 41–53.
31. Suresh S., Rajvanshi P.K., Noguchi C.T. The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response. *Front Physiol* 2020; 10: 1534. DOI: 10.3389/fphys.2019.01534
32. Logan J.W., Allred E.N., Fichorova R.N., Engelke S., Dammann O., Leviton A.; ELGAN Study Investigators. Endogenous erythropoietin varies significantly with inflammation-related proteins in extremely premature newborns. *Cytokine* 2014; 69: 22–8. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.04.009
33. Allred E.N., Dammann O., Fichorova R.N., Hooper S.R., Hunter S.J., Joseph R.M., et al.; ELGAN Study ADHD symptoms writing group for the ELGAN Study Investigators. Systemic inflammation during the first postnatal month and the risk of attention deficit hyperactivity disorder characteristics among 10 year-old children born extremely preterm. *J Neuroimmune Pharmacol* 2017; 12: 531–43. DOI: 10.1007/s11481-017-9742-9
34. Zareen Z., Strickland T., Mc Eneaney V., Kelly L.A., McDonald D., Sweetman D., Molloy E.J. Cytokine dysregulation persists in childhood post neonatal encephalopathy. *BMC Neurol* 2020; 20: 115. DOI: 10.1186/s12883-020-01656-w
35. Eckardt K.U., Boutellier U., Kurtz A., Schopen M., Koller E.A., Bauer C., et al. Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1785–88. DOI: 10.1152/jappl.1989.66.4.1785
36. Widness J.A., Teramo K.A., Clemmons G.K., Garcia J.F., Cavalieri R.L., Piasecki G.J., et al. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1986; 20: 15–9. DOI: 10.1203/00006450-198601000-00004
37. Kakuya F., Shirai M., Takase M., Ishii N., Okuno A. Effect of hypoxia on amniotic fluid erythropoietin levels in fetal rats. *Biol Neonate* 1997; 72: 118–124. DOI: 10.1159/000244474
38. Abbrecht P.H., Littell J.K. Plasma erythropoietin in men and mice during acclimatization to different altitudes. *J Appl Physiol* 1972; 32: 54–8. DOI: 10.1152/jappl.1972.32.1.54