ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online) https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-648-652 поступила 14.11.19 was received 14.11.19

Роль анемии недоношенных в патогенезе ретинопатии недоношенных и влияние лечения эритропоэтином на частоту и тяжесть заболевания





В.И. Лебедев¹

Л.А. Катаргина²

¹ НГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница» ул. Советская, 8, Барнаул, 656002, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):648-652

Недоношенные дети с экстремально низкой массой тела при рождении являются группой высокого риска развития тяжелых инвалидизирующих форм течения ретинопатии недоношенных. Проводимые консервативные методы лечения ретинопатии недоношенных малоэффективны. С учетом мультифакториальности ретинопатии недоношенных исследования, направленные на изучение дополнительных факторов риска, способствующих прогрессированию активной ретинопатии недоношенных, и разработну их медикаментозной коррекции, являются актуальными для практического здравоохранения. Для эффективной профилактики ретинопатии недоношенных и развития тяжелых инвалидизирующих стадий у недоношенных детей из группы риска необходима своевременная диагностика формы и тяжести анемии. Это является задачей неонатолога. Офтальмолог должен информировать неонатолога о возможности развития ретинопатии недоношенных у ребенка и необходимости диагностических и лечебных мероприятий для норрекции анемии. Цель работы: оценить влияние ранней анемии недоношенных на частоту и тяжесть ретинопатии недоношенных у детей группы риска и эффективность лечения эритропоэтином. Проанализирована частота анемии у недоношенных группы риска (всего 1603 ребенка) и ее корреляция со степенью недонашивания. Анемия выявлена у 99-100 % детей с ретинопатией недоношенных. Сравнительная частота и тяжесть течения ретинопатии недоношенных у детей оценена в трех группах детей: с экстремально низкой массой тела при рождении и гестационным возрастом до 28 недель беременности (245 детей) — І группа, с гестационным возрастом 29-31 неделя беременности (471 ребенок) — ІІ группа и более 31 недели (581 ребенок) — III группа. Установлено, что без лечения в I группе ретинопатия недоношенных развилась в 100 % случаев и завершилась неблагоприятными исходами (IV-V степень) в 13,64 %, что существенно выше (p < 0,01), чем после лечения (1,78 %). Аналогичные показатели получены и во II и III группе. Заключение. Показана важная роль ранней анемии недоношенных в патогенезе ретинопатии недоношенных, причем чем меньше гестационный возраст ребенка на момент рождения, тем теснее связь анемии с ретинопатией недоношенных, что обусловлено несовершенством защитных механизмов глубоко недоношенных детей. Раннее применение эритропоэтина существенно улучшает течение ретинопатии недоношенных

Ключевые слова: анемия недоношенных, ретинопатия недоношенных, эритропоэтин, гестационный возраст, факторы риска, исход заболевания, офтальмологическое обследование

Для цитирования: Лебедев В.И., Катаргина Л.А. Роль анемии недоношенных в патогенезе ретинопатии недоношенных и влияние лечения эритропоэтином на частоту и тяжесть заболевания. *Офтальмология*. 2020;17(3S):648–652. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-648-652

Прозрачность финансовой деятельности: Нинто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



The Role of Retinopathy Anemia in the Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity and the Effect of Erythropoietin Treatment on the Frequency and Severity of the Disease

V.I. Lebedev¹, L.A. Katargina²

¹ Altai Regional Ophthalmological Hospital
Sovietskaya str., 8, Barnaul, 656002, Russian Federation

² Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):648-652

Premature infants with extremely low birth weight are at high risk of developing severe disabling forms of retinopathy of prematurity. Nonsurgical therapy methods of treatment of retinopathy in prematurity are ineffective. Taking into consideration the multifactoriality of retinopathy in prematurity, studies aimed at analyzing accessory risk factors aiding the progression of active retinopathy of prematurity and the development in their pharmacological therapy are relevant for practical healthcare. Effective prevention of retinopathy of prematurity and prevention of severe disabling stages in premature infants at risk require timely diagnosis of the form and severity of anemia. This is the neonatologist's task. The ophthalmologist should inform the neonatologist about the possibility of developing retinopathy of prematurity in a baby's eye and about the necessity for diagnostic and remedial measure to treat anemia. The purpose of this study was to assess the impact of early anemia of prematurity on the frequency and severity of retinopathy of prematurity in infants at risk and the effectiveness of its treatment with erythropoietin. The frequency of anemia in preterm risk group (total 1603 children) and its treatment with the degree of prematurity were analyzed. Anemia was manifested in 99-100 % of children with retinopathy of prematurity. The comparative frequency and severity of retinopathy of prematurity was observed in three groups of infants: with extremely low birth weight and gestational age up to 28 weeks of pregnancy (245 children) group I, with gestational age 29-31 weeks of pregnancy (471 children) group II, and more than 31 weeks (581 children) group III. It was found that without treatment in group I retinopathy of prematurity developed in 100 % of cases and ended with adverse outcomes (IV-V degree of retinopathy of prematurity) in 13.64 %, which is significantly higher (p < 0.01) than after treatment (1.78 %). Similar index was found in groups II and III. Conclusion. We traced the importance of early premature anemia in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. It helped us to conclude that the lower the gestational age of the child at the time of birth stronger linked with the dependence of anemia and retinopathy of prematurity. Both of them are associated with the imperfection of the protective mechanisms of preterm infants. Early prescription of erythropoietin significantly improves the clinical course of retinopathy of prematurity and its prognosis.

Keywords: premature anemia, premature retinopathy, erythropoietin, gestational age, risk factors, disease outcome, ophthal-mological examination

For citation: Lebedev V.I., Katargina L.A. The Role of Retinopathy Anemia in the Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity and the Effect of Erythropoietin Treatment on the Frequency and Severity of the Disease. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):648–652. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-648-652

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

В основе развития ретинопатии недоношенных (РН) лежит глубокая недоношенность ребенка с завершением формирования структур глаза, и в частности сетчатки, в неестественных условиях. При этом в патогенезе заболевания принимает участие обширный спектр факторов, действующих как непосредственно, так и опосредованно. Среди клинических факторов риска развития РН важное место занимает ранняя анемия недоношенных (РАН) [1, 2], частота которой у недоношенных колеблется от 16,5 до 91,3 %, причем она тем выше, чем меньше гестационный возраст ребенка [3].

В патогенезе анемии недоношенных основную роль играют факторы незавершенного онтогенеза, в связи с этим ее называют эритропоэтин-дефицитной. Для лечения анемии (А) применяют гемотрансфузии эритроцитарной массы и/или эритропоэтин. Роль эритропоэтина как лечебного фактора и как одного из факторов неоангиогенеза активно обсуждается в литературе [4].

Ү. Сhen и соавт. [5] изучали роль эритропоэтина в эксперименте на модели кислород-индуцированной ретинопатии. Было показано, что дефицит эритропоэтина на первой фазе ретинопатии способствует развитию заболевания, а его введение в этот период предотвращает развитие ишемии. Напротив, применение эритропоэтина на поздних фазах PH усугубляет течение заболевания. Анализ результатов применения эритропоэтина в клинике у пациентов с PH демонстрирует наличие противоречивых результатов [6–9].

В связи с этим изучение роли анемии как одного из факторов риска развития РН, а также влияния лечения эритропоэтином на развитие РН представляется весьма актуальным.

Цель исследования: оценить влияние анемии и эффективность лечения эритропоэтином на частоту и тяжесть РН недоношенных группы риска по развитию РН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отделения выхаживания недоношенных новорожденных КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница». Были проанализированы истории болезни 1603 младенцев, находившихся на лечении в КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница» за 11 лет (с 2006 по 2016 г.).

Всем недоношенным младенцам группы риска по РН было проведено офтальмологическое обследование по стандартной методике и включало: визуальный осмотр, осмотр оптических сред в проходящем свете, прямую и обратную офтальмоскопию глазного дна в условиях максимального мидриаза с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа Heine, линз 20 и 30 диоптрий, векоподъемников и крючков для склерокомпрессии. При необходимости выполняли ультразвуковое исследование глазного яблока, а с 2012 года осмотр глазного дна дополняли осмотром на ретинальной педиатрической камере RetCam-Shattle с углом обзора 130°. Признаки РН оценивали в соответствии с Международной классификацией РН, принятой в 1984 г., с дополнением 2005 г. [10].

Всем детям было выполнено лабораторное исследование красной крови с использованием гематологического анализатора с подсчетом эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC, RDW), определением ретикулоцитов в мазке крови, сывороточного железа и биохимических показателей крови (общий билирубин и его фракции, белок). Анемия недоношенных была диагностирована неонатологом на основании клинических признаков и лабораторных данных, после уточнения формы и степени тяжести заболевания выполняли лечебные мероприятия по коррекции анемии.

T

Таблица 1. Заболеваемость детей анемией недоношенных			
Table 1. Incidence rate of premature anemia among infants			
(7h a satai a la satai	Число детей / Number of children		
Срок гестации на момент рождения / The gestational age at birth	Bcero / In total	Частота анемии абс. / The frequency of anaemia abs (%)	
До 28 недель / Up to 28 weeks	245	245 (100 %)	
29–31 неделя / 29–31 weeks	503	471 (93,64 %)	
32–34 недели / 32–34 weeks	855	581 (67,95 %)	

1603

Таблица 2. Заболеваемость детей с РН анемией недоношенных

Table 2. The incidence rate of anemia among infants with ROP of prematurity

Срок гестации на момент рождения / The gestational age at birth	Число детей / Number of children	
	Bcero c PH a6c. / With ROP in total abs (%)	C анемией абс. / With anemia in total abs (%)
До 28 недель / Under 28 weeks	213 (13,29 %)	213 (100 %)
29–31 неделя / 29–31 weeks	367 (22,9 %)	366 (99,73 %)
32–34 недели / 32–34 weeks	219 (13,66 %)	217 (99,09 %)
Bcero / In total	799 (49,84 %)	796 (99,63 %)

Лечение анемии эритропоэтином проводили в соответствии с протоколом применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения ранней анемии недоношенных [11]. Применяли препараты эритропоэтина (рекормон или эральфон) 300 МЕ/кг массы тела подкожно, кратность 3 раза в неделю в течение 4-5 недель, курс 12-15 инъекций. Одновременно вводили препарат железа — мальтофер в виде капель в дозе 2,5 мг/кг массы, при снижении гемоглобина ниже 110 г/л дозу увеличивали до 5 мг/кг. Использовали также фолиевую кислоту в дозе 500-1000 мкг/сут. Лечение проводили в ранние сроки — до развития РН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 1603 недоношенных ребенка, находившихся в разное время на лечении в отделении выхаживания недоношенных, анемия недоношенных выявлена у 1297 младенцев, что составило 80,91 % (табл. 1).

Выявлена корреляция частоты анемии со степенью недонашивания, при этом с нарастанием частоты от 67,95 % у детей с 32-34-й неделей гестации до 100 % в группе глубоко недоношенных.

В свою очередь, установлено, что у большинства детей с РН имела место анемия разной степени выраженности (табл. 2).

Сопоставление частоты анемии и развития РН при разных сроках гестации на момент рождения представлено в таблице 3. Достоверная связь анемии с частотой РН прослежена лишь у детей меньше 32 недель гестации на момент рождения и была более выраженной у детей с ранним сроком гестации (<28 недель).

Безусловно, в дальнейшем для более четкого представления об их взаимосвязи необходимо оценивать и степень выраженности анемии, и тяжесть РН в разных ситуациях.

1297 (80,91 %)

Bcero / In total

Таблица 3. Общая характеристика недоношенных (частота анемии и РН) при разных сроках гестации

Table 3. General characteristics of premature infants (anemia frequency and ROP) at different gestation periods

Срок гестации на момент рождения / The gestational age at birth	Bcero / In total	Bcero c A. / With anemia in total	C PH / With ROP	Без PH / Without ROP
До 28 недель / Under 28 weeks	245	245 (100 %)	213 (86,94 %)	32 (13,06 %)*
29–31 неделя / 29–31 weeks	503	471 (93,64 %)	366 (77,71 %)	105 (22,29 %)*
32–34 недели / 32–34 weeks	855	581 (67,95 %)	217 (37,35 %)	364 (62,55 %)
Bcero / In total	1603	1297 (80,91 %)	796 (61,37 %)	501 (38,63 %)*

Примечание: * — различия достоверны (p < 0.001). Note: * — the differences are significant (p < 0.001).

Таблица 4. Сравнительная характеристика РН по стадиям у детей с ГВ до 28 недель

Table 4. Comparative analysis of ROP by stages among infants with the gestational age at birth under 28 weeks

DII / DOD	Число детей с анемией / The number of children with anemia (n = 245)		
PH / ROP	Леченных эритропоэтином / Treated with erythropoietin (n = 201)	Без лечения / Without treatment (n = 44)	
PH 1 cτ. / ROP st. I	83 (49,11 %)	26 (59,09 %)	
PH 2 ct. / ROP st. II	55 (32,54 %)	7 (15,91 %)	
PH3 ст. / ROP st. III	28 (16,57 %)	5 (11,36 %)	
PH 4 ct. / ROP st. VI	3 (1,78 %)	5 (11,36 %)	
PH 5 cτ. / ROP st. V	0	1 (2,28 %)	
PH scero / ROP total	169 (84,08 %)	44 (100 %)	

Таблица 5. Характеристика РН по стадиям в сравниваемых группах (ГВ до 29-31 недели)

Table 5. ROP characteristics by stages in the compared groups (The gestational age at birth under 29-31 weeks)

PH / ROP	Число детей с анемией / The number of children with anemia (n = 471)		
	Леченных эритропоэтином / Treated with erythropoietin (n = 179)	Без лечения / Without treatment (n = 292)	
PH 1 cτ. / ROP st. I	65 (80,25 %)	210 (73,68 %)	
PH 2 ст. / ROP st. II	11 (13,58 %)	61 (21,41 %)	
PH 3 ст. / ROP st. III	5 (6,17 %)	10 (3,51 %)	
PH 4 ct. / ROP st. VI	0	3 (1,05 %)	
PH 5 ct. / ROP st. V	0	1 (0,35 %)	
PH Bcero / ROP total	81 (45,25 %)	285 (97,6 %)	

Для анализа влияния терапии анемии на частоту и тяжесть РН мы провели сравнительное изучение двух групп недоношенных детей, получавших эритропоэтин и нелеченых.

Анализ влияния эритропоэтина на частоту и тяжесть РН проводили раздельно в группах детей с разными сроками гестации на момент рождения, учитывая различные исходные риски, связанные со степенью недонашивания, с нарастанием частоты от 67,95 % у детей 32–34 недель гестации до 100 % в группе глубоко недоношенных.

Как следует из таблицы 4, у недоношенных младенцев без лечения эритропоэтином PH развилась в 100 % случаев и достоверно чаще завершилась неблагоприятными исходами (IV–V ст. PH) — 1,78 и 13,64 % соответственно p < 0,001.

Аналогичные показатели получены и для детей с ГВ 29–31 неделя (табл. 5), общая частота РН в сравнительных

группах составила 42,25 и 97,6 %, а частота неблагоприятных исходов — 0 и 2,79 %, соответственно.

У более зрелых детей (табл. 6), получивших лечение эритропоэтином, РН практически не встречалась и протекала в легкой форме с самопроизвольным регрессом, в отличие от группы детей с анемией, но без лечения.

Таким образом, выявлено отчетливое благотворное влияние раннего применения эритропоэтина у детей с РАН. Однако следует отметить, что и без лечения анемии у детей последней группы (32–34 недели гестации) РН развилась не у всех, а лишь в 62,5 % случаев, что свидетельствует о наличии более выраженных компенсаторных возможностей. Тем не менее это существенно превышает среднюю частоту РН в этой группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные подтверждают, что анемия недоношенных является важным фактором риска PH

Таблица 6. Характеристика РН по стадиям в сравниваемых группах (ГВ до 32–34 недели)

Table 6. ROP characteristics by stages in the compared groups (the gestational age at birth under 32-34 weeks)

PH / ROP	Число детей с анемией / The number of children with anemia (n = 581)		
	Леченных эритропоэтином / Treated with erythropoietin (n = 237)	Без лечения / Without treatment (n = 344)	
PH 1 cτ. / ROP st. I	2 (100 %)	196 (91,16 %)	
PH 2 ct. / ROP st. II	0	13 (6,05 %)	
PH3 ст. / ROP st. III	0	0	
PH 4 ct. / ROP st. VI	0	5 (2,33 %)	
PH 5 ct. / ROP st. V	0	1 (0,46 %)	
PH BCEFO / ROP total	2 (0,84 %)	215 (62,5 %)	

и играет существенную роль в патогенезе и исходе РН. Причем чем меньше гестационный возраст ребенка на момент рождения, тем теснее связь анемии и РН, что связано с несовершенством защитных механизмов глубоко недоношенных детей.

На большом клиническом материале нами подтверждено, что раннее применение эритропоэтина для лечения

анемии существенно улучшает исходы заболевания, а также общую частоту РН в группе детей с ранними сроками гестации.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лебедев В.И. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста;

Катаргина Л.А. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lundgren P., Hellgren G., Pivodic A., Savman K., Smith L.E.H., Hellstrom A. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2019;86(2):276–282. DOI: 10.1038/s41390-018-0186-6
- Lundgren P., Athikarisamy S.E., Patole S., Lam G.C., Smith L.E.H, Simmer K. Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2018;107(5):759–766. DOI: 10.1111/apa.14187
- Сахарова Е.С., Кешищян Е.С., Аламовская Г.А. Анемия недоношенных детей. Патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Медицинский совет. 2015;6:11–17. [Saharova E.S., Keshishchyan E.S., Alamovskaya G.A. Anemia in premature babies. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. Meditsinskiy Sovet (Medical Council) = Medicinskij sovet. 2015;6:11–17 (In Russ.)].
- Watanabe D., Suzuma K., Matsui S. Erythropoietin as retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. N. Engl. J. Med. 2005;353:782–792. DOI: 10.1056/ NEJMoa041773
- Chen Y., Connor K.M., Aderman C.M., Smith L.E. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. J. Clin. Invest. 2008;118(2):526–533. DOI: 10.1172/JCI33813
- Aher S., Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;19(3):CD004865. DOI: 10.1002/14651858.CD004865.pub2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница» Лебедев Владимир Ильич заведующий 2-м офтальмологическим отделением ул. Советская, 8, Барнаул, 656002, Российская Федерация https://orcid.org/0000-0003-4840-3135

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации Катаргина Людмила Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

- Figueras-Alloy J., Alvarez-Dominques E., Morales-Ballus M., Salvia-Roiges M.D., Moretones-Sunol G. Early administration of Erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? *Ann. Hediatr (Barc)*. 2010;73(6):327–333. DOI: 10.1016/j.anpedi.2010.09.001
- Chou H.H., Chung M.Y., Zhou X.G., Lin H.C. Early Erythropoietin Administration does not Increase the Risk of Retinopathy in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(1):48–56. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.03.006
- Kandasamy Y., Kumar P., Hartley L. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. Eye (Lond). 2014;28(7):814–818. DOI: 10.1038/eye.2014.95
- The International classification of ROP revised. Arch. Ophthalmol. 2005;123(7):991–999. DOI: 10.1001/archopht.123.7.991
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей. 2014 (дата обращения: 23.10.2019). [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of early anemia in premature infants. 2014 (date of issue 23.10.2019) (In Russ.)]. URL: https://docplayer.ru/39020004-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-ranneyanemii-nedonoshennyh-detey.html

ABOUT THE AUTHORS

Altai Regional Ophthalmological Hospital Lebedev Vladimir I head of 2nd ophthalmology department Sovietskaya str., 8, Barnaul, 656002, Russian Federation https://orcid.org/0000-0003-4840-3135

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Katargina Ludmila A. MD, Professor, deputy director Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation