

Локальные и системные уровни эритропоэтина при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии

В.В. Нероев, О.В. Зайцева, З.В. Курчаева, О.С. Слепова

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Изучено содержание эритропоэтина (ЭПО) в биологических жидкостях 43 больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа при различных клинических вариантах осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), в том числе стабильном течении ПДР, а также 12 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки и у 15 здоровых лиц. Корреляции уровней ЭПО с особенностями клинической картины осложненной ПДР отмечены только на локальном уровне (в стекловидном теле). Максимальные интраокулярные уровни ЭПО ассоциировались с тяжелой клинической картиной заболевания, обильной васкуляризацией фиброглияльной ткани и развитием интраоперационных геморрагических осложнений, что подтверждает концепцию об активном участии локально секретируемого ЭПО в глазном неоваскулярогенезе, в том числе при прогрессировании ПДР.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, патогенез, хирургическое лечение, эритропоэтин.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 2: 55–60

Эритропоэтин (ЭПО) — гормон, занимающий центральное место в стимуляции эритропоэза. По химической структуре он является гликопротеином с молекулярной массой 30400 Д, содержащим в составе молекулы до 40 % углеводов, в том числе 14 остатков сиаловой кислоты [1]. В эмбриональном периоде ЭПО продуцируется паренхиматозными клетками печени. У взрослого человека продукция ЭПО на 90 % осуществляется в интерстициальных и эндотелиальных клетках коры почек. Приблизительно 10 % секретируемого во взрослом организме ЭПО приходится на клетки печени. Вклад печеночной продукции гормона может возрастать при почечной патологии [2, 3].

ЭПО активирует митоз и дифференцировку эритроидных клеток-предшественниц в костном мозге в зрелые эритроциты, а также угнетает их апоптоз [4, 5]. Этот гормон обеспечивает координацию между объемом плазмы и эритроцитарной массой с целью максимальной доставки кислорода в ткани [6].

Секреция ЭПО клетками почек усиливается при анемии различного генеза, гипоксических состояниях, ишемии почек, а также под влиянием глюкокортикоидных гормонов, что имеет большое значение при стрессе [4, 7]. Ген, кодирующий синтез ЭПО, расположен на хромосоме 7q11-q22 [3]. Гипоксия является основным сигналом для его транскрипции. Ген ЭПО содержит участок, комплементарный HIF-1 α (индуцируемый гипоксией фактор 1 α), связывание с которым запускает транскрипцию мРНК ЭПО [3]. Снижение содержания кислорода в клетках почек приводит к усиленной секреции HIF-1 α с последующим синтезом мРНК и собственно ЭПО. В эксперименте показано, что высокая экспрессия HIF-1 α определяется в клетках почек уже через 30 мин. после начала гипоксии. В некоторых случаях анемии или гипоксии количество циркулирующего в плазме ЭПО может возрастать в 1000 раз [8].

Значительное число исследований посвящено изучению нарушений регуляции продукции ЭПО

у больных сахарным диабетом (СД). Недостаток синтеза ЭПО считается ведущей причиной почечной анемии при СД [9]. Уже на начальных стадиях диабетической нефропатии выявляют утолщение базальной мембраны канальцев [10]. Повреждение интерстициальных клеток почек, нарушение взаимодействия между канальцами, перитубулярными фибробластами и эндотелием приводят к снижению секреции ЭПО и развитию анемии, что предшествует снижению скорости клубочковой фильтрации [5]. Некоторые авторы предлагают рассматривать продукцию этого гормона как маркер тяжести тубулоинтерстициальных изменений в почках при СД [11].

К настоящему времени известно, что ЭПО выполняет в организме ряд тканеспецифичных функций, отличных от гемопоэтической. Экспрессия гена ЭПО выявлена в тканях яичников, яичек, матки, в гладкомышечных клетках сосудов и эндотелиоцитах, кардиомиоцитах, эпителии легких, а также нервных клетках головного мозга и сетчатки. Продуцируемый вне почек и печени ЭПО действует аутокринно и паракринно, участвуя в тканевом физиологическом гомеостазе, в том числе мозга и сетчатки [12].

Известно, что на локальном уровне ЭПО выполняет несколько различных функций. Наиболее изучено его стимулирующее влияние на пролиферацию эндотелиальных клеток и проангиогенный эффект в различных тканях [5]. Кроме того, ЭПО препятствует апоптозу эндотелия сосудов и нервных клеток [4, 5, 13], обладает противовоспалительным действием, а также является мощным защитным тканевым цитокином, выступая в качестве посредника антиапоптотических сигналов через рецепторы ЭПО в различных тканях [14].

Экспрессия ЭПО выявлена в различных слоях нейросенсорной сетчатки и пигментном эпителии [15]. J. Chen и соавт. [16] обнаружили рецепторы к ЭПО в каждом слое внутренней сетчатки. продемонстрирована экспрессия рецепторов к ЭПО в ганглиозных клетках [17], в то же время предъявлены доказательства их экспрессии на уровне фоторецепторов [18].

Ряд работ посвящен изучению роли ЭПО в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии (ДР). В исследовании E. Taoufik и соавт. [19] выявлено, что полиморфизм гена ЭПО ассоциируется с риском развития ДР.

Показано, что локальная продукция ЭПО в ткани сетчатки резко возрастает в ответ на ретинальную ишемию. Кроме того, высокий уровень глюкозы в крови и внутриглазное воспаление являются стимулами для усиления секреции этого гормона тканями глаза [20].

У пациентов с СД без признаков ДР уровень ЭПО во влаге в передней камере оказался значимо выше по сравнению с показателями больных без СД [7]. В случаях ДР высокое содержание ЭПО обнаружено во влаге передней камеры и стекловид-

ном теле. При этом повышение интраокулярных уровней гормона не было ассоциировано с анемией или патологией почек. Причиной высоких уровней ЭПО в стекловидном теле у пациентов с ДР считается увеличение локальной продукции гормона [12].

В сетчатке пациентов с пролиферативной ДР (ПДР) количество рецепторов к ЭПО резко повышено. Увеличение их экспрессии напрямую связывают с ретинальной ишемией [21]. В исследовании S. Kase и соавт. [22] большое число рецепторов к ЭПО обнаружено также в фиброглиальных мембранах пациентов с ПДР.

Мнения о роли ЭПО в патогенезе ДР противоречивы. Высказано предположение, что эффект данного цитокина меняется в зависимости от стадии заболевания [1, 12]. На стадии ПДР ЭПО рассматривается как один из мощнейших индукторов неоангиогенеза. Действуя ауто- и паракринно в тканях глаза, ЭПО вызывает мобилизацию эндотелиальных клеток-предшественниц в поврежденных сосудах сетчатки, VEGF-независимую пролиферацию и миграцию эндотелия в витреальную полость, способствуя развитию и прогрессированию пролиферативной стадии заболевания [2, 12, 23–25].

В то же время известны противовоспалительные и нейропротекторные эффекты ЭПО в ткани сетчатки, которые, вероятно, реализуются при непролиферативной стадии заболевания [1, 12].

По мнению некоторых авторов, увеличение внутриглазной продукции ЭПО при СД без поражения сетчатки и на ранних стадиях ретинопатии имеет защитный механизм [1]. В сетчатке крыс со стрептозотоциновым СД зафиксирована высокая экспрессия рецепторов к ЭПО и повышенный уровень гормона, который, по предположению авторов, выполняет функцию эндогенного нейропротектора [18]. M. Garcia-Ramirez и соавт. [21] выявили повышение экспрессии мРНК ЭПО в клетках сетчатки человека на ранних стадиях ДР, не связанное с гипоксией. Авторы предполагают, что, помимо гипоксии, существуют другие факторы, стимулирующие синтез ЭПО, и, возможно, на ранних стадиях ДР повышение уровня гормона играет защитную роль [26].

Применение ЭПО в качестве медикаментозного средства рассматривается рядом авторов как перспективное направление лечения пациентов с непролиферативной ДР. В этих случаях экзогенный ЭПО, воздействуя на специфические рецепторы, может способствовать регенерации собственных поврежденных сосудов сетчатки и нейропротекции [27, 28]. Ограничением для проведения клинических исследований является риск провоцирования внутриглазного неоангиогенеза. В то же время ингибирование синтеза ЭПО на пролиферативной стадии заболевания рассматривается как потенциально эффективный способ VEGF-независимого подавления неоваскуляризации [27].

Учитывая огромную значимость ЭПО в патогенезе ДР, представляет интерес изучение его локальных и системных уровней при различных особенностях клинической картины осложненной ПДР и в контексте интраоперационных геморрагических осложнений.

ЦЕЛЬ работы — изучение уровня ЭПО в сыворотке крови (СК), слезной жидкости (СЖ) и стекловидном теле (СТ) пациентов при осложненной ПДР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 43 больных с СД 1-го и 2-го типа, 12 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки (РОС) и 15 практически здоровых лиц.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию (без коррекции, с максимальной коррекцией), тонометрию, биомикроскопию, осмотр глазного дна, фундус-фоторегистрацию, оптическую когерентную томографию сетчатки, флюоресцентную ангиографию (по показаниям).

Основную клиническую группу составили 32 пациента (22 женщины и 10 мужчин) с осложненной ПДР, средний возраст пациентов — $54,60 \pm 9,37$ года, с колебаниями от 30 до 73 лет. СД 1-го типа страдали 8 пациентов, СД 2-го типа — 24 пациента. Длительность заболевания СД колебалась от 3 до 35 лет, в среднем — $16,6 \pm 7,3$ года. Диагноз ПДР был установлен от одного года до 20 лет назад, в среднем — $4,14 \pm 2,64$ года. Уровень гликированного гемоглобина колебался от 4,65 до 12,2 %, средний показатель — $7,84 \pm 1,3$ %. При этом у 9 (28 %) показатель гликированного гемоглобина был ниже целевого значения, у 23 (72 %) — выше целевого значения (целевой уровень гликированного гемоглобина оценивался соответственно клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [29]). Показатель гемоглобина у всех больных был выше 100 г/л, анемия слабой степени диагностирована у 19 (59 %) больных. У всех пациентов этой группы по данным клинического обследования выявлялся организованный гемофтальм и/или тракционная отслойка сетчатки как минимум на одном глазу на фоне тяжелых диабетических изменений сетчатки. Осложненный характер ПДР на обоих глазах был отмечен у 26 (81 %) больных. Хирургическое вмешательство, включавшее микроинвазивную субтотальную витрэктомия, швартэктомия, эндолазеркоагуляцию сетчатки, эндотампонаду силиконовым маслом, проводили на 32 глазах по стандартной трехпортовой методике. Оценивалась выраженность геморрагических осложнений в ходе хирургических манипуляций. За 7 дней до хирургического вмешательства 8 пациентам проводилось интравитреальное введение препарата Ранибизумаб (луцентис) по стандартной методике в дозе 0,05 мл с целью снижения активности новообразованных

сосудов в составе фиброглиальных мембран и риска интраоперационных осложнений. Манипуляция проводилась на основании одобрения Локального этического комитета, после подписания пациентом информированного согласия.

С целью анализа особенностей содержания ЭПО в биологических жидкостях были сформированы 2 группы сравнения. Для сравнительной оценки уровней ЭПО в СК и СЖ была сформирована группа сравнения из 11 пациентов (8 женщин и 3 мужчины) со стабильным течением ПДР, средний возраст — $55,00 \pm 6,66$ года, колебания от 40 до 67 лет. На обоих глазах пациентов этой группы ранее была проведена панретинальная лазеркоагуляция в максимальном объеме. На момент обследования зон активной неоваскуляризации по результатам флюоресцентной ангиографии не обнаружено, признаки диабетического макулярного отека отсутствовали. В этой группе СД 1-го типа страдали 4 пациента, СД 2-го типа — 7 пациентов. Длительность заболевания СД колебалась от 9 до 15 лет, в среднем — $11,6 \pm 2,2$ года. Диагноз ПДР был установлен 1–5 лет назад, в среднем $2,67 \pm 0,89$ года. Гликированный гемоглобин отмечался на уровне от 6 до 11,03 %, в среднем — $7,25 \pm 2,13$ %. У 7 (64 %) пациентов показатель гликированного гемоглобина был ниже целевого значения, у 4 (36 %) — выше целевого значения. Концентрация гемоглобина во всех случаях превышала 115 г/л.

С целью сравнительной оценки уровня ЭПО в СТ была сформирована группа из 12 пациентов (5 женщин и 7 мужчин, средний возраст — $47,3 \pm 9,4$ года) без СД, которым было проведено витреоретинальное хирургическое вмешательство по поводу РОС.

В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц (11 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 36 до 67 лет (в среднем — $49,6 \pm 6,0$ года) без значимой офтальмопатологии, не страдающих СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации.

Уровень ЭПО определяли в СК, СЖ и СТ пациентов с осложненной ПДР, в СТ пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки, в СК и СЖ пациентов со стабильным течением ПДР и практически здоровых людей. Забор биологических жидкостей проводился с согласия пациента после разъяснения целей исследования. Взятие проб СК и СЖ осуществляли до каких-либо манипуляций, пробы СТ забирались до витреоектомии. Все биопробы хранились при температуре -70 °С. Уровень ЭПО определяли по стандартной методике твердофазного иммуноферментного анализа — ИФА (ELISA). Использовали наборы компании Biomerica (США). Полученные результаты выражали в мМЕ/мл. Исследование проводилось на базе лаборатории иммунологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета прикладной программы Biostat.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭПО выявлялся во всех пробах биологических жидкостей пациентов и здоровых людей. Уровень ЭПО в СК всех пациентов с осложненной ПДР, стабильным течением ПДР и здоровых лиц не выходил за пределы границ нормы (у мужчин 4,3–28,9 мЕД/мл, у женщин 8,0–30,0 мЕД/мл). Значимых различий между группами не выявлено. Нормальные уровни ЭПО в крови обследованных пациентов с СД, проходящих лечение в условиях узкопрофильного стационара МНИИ ГБ им. Гельмгольца, в ряде случаев могут объясняться отсутствием у пациентов клинически значимой анемии и почечной патологии в состоянии де- или субкомпенсации, а в случаях легкой анемии могут рассматриваться как псевдонормальные, отражая нарушение почечной продукции данного гормона.

В пробах СЖ содержание ЭПО оказалось сопоставимо с сывороточным. У лиц контрольной группы без СД и глазной патологии ЭПО выявлялся в СЖ на уровне от 7,92 до 17,66 мЕД/мл, в среднем составив $12,4 \pm 2,6$ мЕД/мл ($n = 15$). В СЖ пациентов с СД ЭПО определялся в среднем на уровне $8,9 \pm 3,2$ мЕД/мл, колебания от 1,30 до 19,97 мЕД/мл ($n = 80$). Значимых различий между группами пациентов с осложненной ПДР и стабильным течением ПДР не выявлено. Не найдено также различий в содержании ЭПО в СЖ пациентов с осложненной ПДР в зависимости от особенностей клинической картины заболевания (наличие гемофтальма, тракционной отслойки сетчатки), степени глиоза, характера васкуляризации фиброглиальной ткани.

В СТ глаз, прооперированных по поводу РОС, уровень ЭПО колебался от 8,05 до 30,07 мЕД/мл, в среднем составив $18,2 \pm 6,0$ мЕД/мл ($n = 12$). В СТ глаз с осложненной ПДР содержание ЭПО оказалось

достоверно выше, в среднем $48,7 \pm 30,9$ мЕД/мл ($p < 0,05$, $n = 32$) при колебаниях от 12,07 до 159,60 мЕД/мл.

При индивидуальном сравнении обнаружено, что у каждого пациента с ПДР уровень ЭПО в СТ превышал показатель в СК, что свидетельствует о его локальной продукции тканями глаза. Выявлены корреляции интраокулярных уровней ЭПО с некоторыми особенностями клинической картины заболевания (табл. 1).

Наибольшее содержание ЭПО выявлено в пробах СТ глаз с самыми тяжелыми клиническими проявлениями заболевания — сочетанием обширной тракционной отслойки сетчатки и гемофтальма. Не обнаружено различий уровней ЭПО в зависимости от степени фиброглиальной пролиферации.

Предварительное введение луцентиса (за 7 дней до операции) значимо не отразилось на уровне ЭПО в пробах СТ, что подтверждает независимость интраокулярной продукции данного ангиогенного цитокина и VEGF.

Анализ в зависимости от степени васкуляризации фиброглиальной ткани выявил статистически достоверное повышение ЭПО в случаях активной осложненной ПДР в сравнении с показателями глаз с неактивной осложненной ПДР (клинически бессосудистая фиброглиальная ткань) ($p < 0,05$), что, вероятно, отражает участие гормона в интраокулярном неоангиогенезе.

Средние показатели ЭПО в СТ пациентов при различных особенностях течения основного заболевания (СД) представлены в таблице 2.

Обращает на себя внимание тенденция к более активной интраокулярной продукции ЭПО у пациентов с СД 2-го типа, а также при высоких показателях гликированного гемоглобина. Значимой зависимости содержания ЭПО в СТ от пола и возраста пациентов, длительности заболевания СД, показателей липидного обмена не выявлено.

Таблица 1. Показатели ЭПО в СТ при различных клинических проявлениях осложненной ПДР ($M \pm m$)

Особенности клинической картины осложненной ПДР		Уровень ЭПО в СТ, ЕД/л
Клинические проявления осложненной ПДР	Организовавшийся гемофтальм, отсутствие отслойки сетчатки	$22,9 \pm 14,9$ ($n = 5$)
	Гемофтальм в сочетании с тракционной отслойкой сетчатки	$57,2 \pm 35,5$ ($n = 17$)
	Тракционная отслойка сетчатки, отсутствие гемофтальма	$39,3 \pm 18,2$ ($n = 10$)
Степень глиоза	Глиоз I–III степени, тракционная деформация или отслойка сетчатки	$54,7 \pm 27,8$ ($n = 5$)
	Глиоз IV степени, тракционная отслойка сетчатки	$50,4 \pm 35,7$ ($n = 22$)
Васкуляризация фиброглиальной ткани	Активная васкуляризация глиальной ткани	$65,4 \pm 37,8$ ($n = 19$) *
	Клинически бессосудистая фиброглиальная ткань	$30,7 \pm 21,2$ ($n = 8$)
Предварительная антиVEGF-терапия	Предварительное введение луцентиса	$50,7 \pm 26,6$ ($n = 8$)
	Отсутствие антиVEGF-терапии	$47,9 \pm 32,2$ ($n = 24$)

Примечание. * — различие с показателем в подгруппе с клинически бессосудистой фиброглиальной тканью статистически достоверно, $p < 0,05$.

Проведен ретроспективный анализ содержания ЭПО в биологических жидкостях в зависимости от особенностей течения витреоретинального хирургического вмешательства (табл. 3). Пациенты были разделены на две подгруппы: 1 — с наличием интраоперационной массивной продолжительной геморрагической активности в процессе отсепаровки фиброглиальных мембран, затрудняющей проведение операции, 2 — с небольшой геморрагической активностью, не влияющей на ход операции.

Значимые интраоперационные геморрагические осложнения были отмечены у пациентов с исходно максимальными уровнями ЭПО в СТ, различие с показателями пациентов с отсутствием существенной геморрагической активности статистически достоверно ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, корреляции уровней ЭПО с особенностями клинической картины осложненной ПДР отмечены только на локальном уровне (в СТ). Максимальные интраокулярные уровни цитокина ассоциировались с тяжелой клинической картиной заболевания, обильной васкуляризацией фиброглиальной ткани и развитием интраоперационных геморрагических осложнений, что подтверждает концепцию об активном участии локально секретруемого ЭПО в глазном неоваскулярогенезе, в том числе при прогрессировании ПДР. Представляется актуальным поиск способов ингибирования повышенной интраокулярной продукции ЭПО с целью эффективного подавления неоваскуляризации. Ингибирование этих молекулярных механизмов может стать новой терапевтической стратегией сдерживания или предотвращения патологического ангиогенеза при ДР, а также подготовки пациента с осложненной ПДР к оперативному вмешательству с целью снижения риска интраоперационных геморрагических осложнений.

Литература/References

1. Garcia-Ramirez M., Hernández C., Ruiz-Meana M., et al. Erythropoietin protects retinal pigment epithelial cells against the increase of permeability induced by diabetic conditions: essential role of JAK2/PI3K signaling. *Cell Signal*. 2011; 23: 1596–602.
2. Осиков М.В., Ахматов Л.В., Кривохижина В.Ю. Анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2009; 20(153): 79–82.

Таблица 2. Показатели ЭПО в СТ пациентов при различных особенностях течения СД ($M \pm m$)

Особенности течения СД		Уровень ЭПО в СТ, мЕД/мл
Тип СД	СД 1-го типа	36,0 ± 5,2 (n = 8)
	СД 2-го типа	51,2 ± 35,6 (n = 24)
Инсулино-потребность	Инсулинзависимый СД	44,5 ± 15,5 (n = 20)
	Инсулиннезависимый СД	53,9 ± 49,7 (n = 12)
Длительность заболевания СД	Менее 10 лет	53,6 ± 24,7 (n = 10)
	Более 10 лет	47,0 ± 32,6 (n = 22)
Уровень HbA1c	Ниже целевого значения	29,4 ± 14,3 (n = 9)
	Выше целевого значения	55,1 ± 37,0 (n = 23)

Таблица 3. Уровень ЭПО в СК, СЖ и СТ в зависимости от характера течения хирургического вмешательства ($M \pm m$)

Течение операции	Уровень ЭПО в СК	Уровень ЭПО в СЖ	Уровень ЭПО в СТ
Выраженные геморрагические осложнения	12,9 ± 3,6 (n = 9) от 4,92 до 22,55	9,8 ± 4,3 (n = 15) от 1,30 до 19,97	72,1 ± 38,4* (n = 9) от 23,27 до 159,60
Отсутствие значимых геморрагических осложнений	11,3 ± 3,4 (n = 23) от 3,715 до 15,54	8,5 ± 2,2 (n = 41) от 3,09 до 10,32	28,1 ± 11,1 (n = 23) от 8,05 до 41,23

Примечание. * — различие с показателем в подгруппе с отсутствием значимых геморрагических осложнений статистически достоверно, $p < 0,05$.

3. Osikov M.V., Achmatov L.V., Krivohizhina V.U. Analysis of hematological effects of erythropoietin in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *Bulletin of the South Ural State University*. 2009; 20(153): 79–82 (In Russian).
3. Fantacci M., Bianciardi P., Caretti A. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(46): 17531–6.
4. Phillips J.K., Boyd R., Krockenberger M.B., et al. Progression of anemia and its relationship with renal function, blood pressure, and erythropoietin in rats with chronic kidney disease. *Vet. Clin. Pathol*. 2015; 44(3): 342–54.
5. Chiou T.T., Lee J.J., Wang M.C., et al. Genetic disposition and modifiable factors independently associated with anemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 108(1): 164–9.
6. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am. J. Kidney Dis*. 2001; 38: 415–25.
7. Asensio-Sánchez V.M., Gómez-Ramírez V., Morales-Gómez I. Erythropoietin concentrations in the vitreous body from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008; 83(3): 169–72.
8. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. *J. Perinat. Med*. 1995; 23(1–2): 13–7.
9. Maxwell P.H., Osmond M.K., Ptigh C.W., et al. Identification of the renal erythropoietin producing cells using transgenic mice. *Kidney Int*. 1993; 44: 1149–62.
10. Brito P.L., Fioretto P., Drummond K., et al. Proximal tubular basement membrane with insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1998; 53: 754–61.
11. Inomata S., Itoh M., Imai H., et al. Serum levels of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. *Nephron*. 1997; 75(4): 426–30.
12. Hernández C., Simó R. Erythropoietin produced by the retina: its role in physiology and diabetic retinopathy. *Endocrine*. 2012; 41(2): 220–6.
13. Massimetti C., Pontillo D., Feriozzi S., et al. Impact of recombinant human erythropoietin treatment on left ventricular hypertrophy and cardiac function in dialysis patients. *Blood Purif*. 1998; 16(6): 317–24.

14. Friedman E.A., L'Esperance F.A., Brown C.D., Berman D.H. Treating azotemia-induced anemia with erythropoietin improves diabetic eye disease. *Kidney Int Suppl.* 2003; 87: 57–63.
15. García-Ramírez M., Hernández C., Simó R. Expression of erythropoietin and its receptor in the human retina: a comparative study of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1189–94.
16. Chen J., Connor K.M., Aderman C.M., et al. Suppression of retinal neovascularization by erythropoietin siRNA in a mouse model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(3): 1329–35.
17. Kilic U., Kilic E., Soliz J., et al. Erythropoietin protects from axotomy-induced degeneration of retinal ganglion cells by activating ERK-1/-2. *FASEB J.* 2005; 19(2): 249–51.
18. Chen J., Connor K.M., Aderman C.M., et al. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J. Clin Invest.* 2008; 118(2): 526–33.
19. Taoufik E., Petit E., Divoux D. TNF receptor I sensitizes neurons to erythropoietin – and VEGF-mediated neuroprotection after ischemic and excitotoxic injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(10): 6185–90.
20. Shein N.A., Grigoriadis N., Alexandrovich A.G., et al. Differential neuroprotective properties of endogenous and exogenous erythropoietin in a mouse model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2008; 25(2): 112–23.
21. García-Ramírez M., Hernández C., Simó R. Expression of erythropoietin and its receptor in the human retina: a comparative study of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1189–94.
22. Kase S., Saito W., Ohgami K., et al. Expression of erythropoietin receptor in human epiretinal membrane of proliferative diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91: 1376–8.
23. Mohan N., Monickaraj F., Balasubramanyam M., et al. Imbalanced levels of angiogenic and angiostatic factors in vitreous, plasma and postmortem retinal tissue of patients with proliferative diabetic retinopathy. *J. Diabetes Complications.* 2012; 26(5): 435–41.
24. Gholamhossein Y., Behrouz H., Asghar Z. Diabetic retinopathy risk factors: plasma erythropoietin as a risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Korean J. Ophthalmol.* 2014; 28(5): 373–8.
25. Asensio-Sánchez V.M., Gómez-Ramírez V., Morales-Gómez I. Erythropoietin concentrations in the vitreous body from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* 2008; 83(3): 169–72.
26. Watanabe D., Suzuma K., Matsui S., et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(8): 782–92.
27. Semeraro F., Cancarini A., Morescalchi F., et al. Serum and intraocular concentrations of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in patients with type 2 diabetes and proliferative retinopathy. *Diabetes Metab.* 2014; 40(6): 445–51.
28. Inomata Y., Hirata A., Takahashi E., et al. Elevated erythropoietin in vitreous with ischemic retinal diseases. *Neuroreport.* 2004; 15(5): 877–9.
29. Федеральные клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». И.И. Дедов, М.В. Шестакова, ред. Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет. Москва; 2015: 1.
Dedov I.I., Shestakova M.V., eds. Federal clinical guidelines "Algorithms of specialized medical care to the patients with diabetes". The Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Association of endocrinologists. Diabetes. Moscow; 2015: 1. (In Russian)

Local and systemic erythropoietin levels in complicated proliferative diabetic retinopathy

V.V. Neroev, O.V. Zaitseva, Z.V. Kurchaeva, O.S. Slepova

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
sea-zov@yandex.ru

The levels of erythropoietin (EPO) in biological fluids were studied on 43 patients with diabetes mellitus type I and II who suffered from a variety of clinical manifestations of heavy proliferative diabetic retinopathy (PDR) which included stable PDR, 12 patients with rhegmatogenous retinal detachment and 15 healthy individuals. The correlation of EPO levels with the clinical features of heavy PDR was noted only at the local level (intravitreally). The highest intraocular levels of EPO were associated with severe features of the disease, abundant vascularization of fibroglial tissue, and intraoperative hemorrhagic complications, which corroborates the theory of active participation of locally secreted EPO in ocular neoangiogenesis, including the progression of PDR.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, pathogenesis, surgical treatment, erythropoietin.

doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-55-60

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 2: 55–60

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
sea-zov@yandex.ru