

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.735-007-036.1-092-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.12

РЕТИНОПАТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО
РОЖДЕННЫХ. ПАТОГЕНЕЗ. МЕХАНИЗМЫ
РАЗВИТИЯ. ЧАСТЬ 1. ФАКТОРЫ РИСКА

*Я.И.Пенишкевич, Ю.Д.Годованец,
И.В.Кошурба**

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет», КМУ Городской
клинический родильный дом №1 г.Черновцы*
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. Незрелая сетчатка у преждевременно родившихся детей особо восприимчива к повреждениям, которые нарушают нормальное нейро-сосудистое развитие, способствуя развитию ретинопатии недоношенных. Подавление факторов роста из-за гипероксии и потеря материнско-эмбрионального взаимодействия приводят к задержке васкуляризации сетчатки (фаза 1). Впоследствии, все более метаболически активная, но еще плохо васкуляризованная сетчатка становится всё более подверженной негативному влиянию гипоксии, что способствует активированной фактором роста вазопротиферации (фаза 2), которая может привести в конечном итоге к отслойке сетчатки. У глубоко недоношенных новорождённых регулируемая кислородная терапия несколько снижает, но не устраняет риск развития ретинопатии недоношенных. Идентификация и контроль факторов, способствующих развитию ретинопатии недоношенных, являются основополагающими для предотвращения прогрессирования в тяжелое, угрожающее зрению заболевание и предупреждение сопутствующей патологии, с которой данное заболевание имеет модифицированные факторы риска. Стратегии предотвращения ретинопатии недоношенных направлены на оптимизацию концентрации поступающего кислорода, питание и нормализацию концентрации основных факторов, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 и ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, наряду с ограничением эффектов инфекции и воспаления, для нормального роста и нервно-сосудистого развития.

Ключевые слова: глаз; ретинопатия преждевременно рожденных; патогенез; факторы риска.

Введение

Ретинопатия недоношенных была впервые выявлена у преждевременно рожденных младенцев в конце 1940-х годов. Патология, первоначально именуемая «ретролентальной фиброплазией», характеризовалась полной отслойкой сетчатки позади хрусталика. Причиной этой первой волны ретинопатии недоношенных была кислородная терапия, которая использовалась для улучшения выживаемости преждевременно рожденных младенцев [1], однако способствовала развитию слепоты. [2]

Уровень оптимальной оксигенации ребёнка, снижающий риск развития ретинопатии недоношенных относительно показателей выживаемости все еще остаётся неизвестным. Исследования [3,4] сравнивали различные уровни кислородного насыщения, но не фактический уровень кислородного обеспечения пациента. Низкий уровень оксигенации способствует росту показателей летальности, однако выбор концентрации кислорода и оптимального времени его применения у новорождённых остаются пока без окончательного ответа. Развитие ретинопатии у недоношенных на фоне применения кислорода в развитых странах в настоящее время сохраняется, в том числе, из-за улучшения выживания младенцев с чрезвычайно низким гестационным возрастом и ЭНМТ [4], которые тем более находятся в группе высокого риска заболевания. В некоторых развивающихся странах до сих пор используют при лечении 100% концентрацию кислорода, что является риском развития тяжелой ретинопатии и у более зрелых младенцев.

В тех клиниках с высокоспециализированной помощью новорожденным в отделениях интенсивной терапии большинство случаев ретинопатии недоношенных встречается у новорождённых с чрезвычайно "низким гестационным возрастом" (гестационный возраст при рождении менее 28 недель). Факторы риска заболевания, начиная с антенатального периода, влияют на васкуляризацию незрелой сетчатки у чрезвычайно низким гестационным возрастом, что существенно ускоряет развитие заболевания [5-11] с возможными различными проявлениями в зависимости от её стадий. Идентификация постнатальных факторов, влияющих на риск возникновения и течения ретинопатии недоношенных, могут позволить неонатологам и офтальмологам попытаться предупредить развитие болезни и ограничить влияние сопутствующей патологии, усугубляющей имеющиеся факторы риска.

Эпидемиология

Во всем мире приблизительно 10% детей, рождённых преждевременно (с гестационным возрастом менее 37 полных недель) [12]. Рождение ранее физиологического срока гестации – самая частая причина неонатальной смертности, [13] и вторая по частоте причина смертности детей в возрасте до 5 лет [14].

Сравнение частоты ретинопатии недоношенных в популяционных исследованиях остается затруднительным вследствие существенной вариативности проектов исследований, гестационного возраста включенных в исследование младенцев, уровней выживаемости и используемого лече-

ния. Проспективное исследование в Швеции [15] на младенцах с гестационным возрастом менее 27 недель при рождении относительно ретинопатии недоношенных показало общие цифры заболеваемости – до 73% (368/506), и частоту случаев тяжелой ретинопатии недоношенных – до 35% (176/506). Исследования в Норвегии [16] младенцев с гестационным возрастом менее 28 недель при рождении выявили ретинопатию у недоношенных в 33% случаев (95/290). Исследования в Бельгии [17], в которое были включены младенцы с гестационным возрастом менее 27 недель при рождении, сообщили о тяжелой ретинопатии недоношенных в 26% (45/175) случаев. Исследование из Австралии и Новой Зеландии [18] младенцев с гестационным возрастом менее 29 недель при рождении сообщили о тяжелой ретинопатии недоношенных в 10% (203/2105) случаев. Исследование в Австрии [19] сообщает о тяжелом заболевании в 16% (50/316) случаев у младенцев с гестационным возрастом менее 27 недель при рождении. В исследовании в Финляндии [20] у новорожденных с весом при рождении меньше 1000 г тяжелая ретинопатия недоношенных была выявлена только в 5-10% случаев (общее количество не указывалось).

Стратегия поиска и критерии отбора.

A. Hellström [71] произвели поиск в системе PubMed, используя термины «ретинопатия недоношенных», «сосудистое развитие сетчатки», «факторы риска ROP», «омега полиненасыщенные жирные кислоты», «кислород», «VEGF», «эритропоэтин», «IGF-1», "постнатальный рост", «воспаление», и "инфекция" в различных комбинациях. Выявлено, что оценка распространенности в популяционных исследованиях различается даже среди стран, имеющих схожие подходы к интенсивной терапии новорожденных. Эти различия можно частично объяснить разницей в частоте выживаемости младенцев с высоким риском ретинопатии недоношенных, рожденных в раннем гестационном возрасте, например в Швеции в сроке 22-23 недель – 11,5% выживших детей [15] по сравнению с 0-6% выживших в других исследованиях [16-22].

Альтернативой неоднородному и прерывистому сбору данных во многих странах или регионах может стать случайное выявление случаев тяжелой болезни в пределах одной географической территории [23,24]. В Швеции ныне ведется реестр (SWEDROP) для всех детей, подлежащих скринингу относительно ретинопатии недоношенных, который используется для определения частоты заболевания [25]. В целом полученные данные позволяют предположить, что частота выявления ретинопатий со временем может существенно измениться [7, 26-30], что может связано с увеличением частоты выживания преждевременно рожденных младенцев с высоким риском заболевания в связи с повышением эффективности методов интенсивной терапии новорожденных. Однако частота может также увеличиться, если оказание помощи новорожденным будет достаточной, чтобы спасти жизнь, но недостаточной для предупреждения заболевания [31,32].

Патогенез ретинопатии.

Ретинопатия недоношенных может быть обусловлена задержкой нормального нейронального и сосудистого развития сетчатки у преждевременно рожденных младенцев с формированием, в конечном итоге, патологических компенсаторных механизмов, приводящих к aberrантной васкуляризации сетчатки. Чем более глубокая незрелость при рождении, а также, задержка развития вследствие воздействия на сетчатку неблагоприятных внешних факторов, тем более агрессивной является поздняя патологическая реакция.

У болезни есть две послеродовые фазы [5,6,11], возможно с предшествующей префазой [10] дородового повышения чувствительности вследствие развивающегося воспаления. Понимание этих фаз и их причин могло бы позволить идентифицировать оптимальную послеродовую помощь в данном конкретном клиническом случае.

В 1952 Patz и др. [34] в клиническом исследовании выявили связь между использованием очень высоких концентраций кислорода и развитием ретинопатии недоношенных. Ashton [35] тогда предложил ввести понятие кислородной токсичности (фаза 1), сопровождаемой вызванной гипоксией и вазопротиферацией (фаза 2) на модели кошек. И в экспериментальных, и в клинических исследованиях [11,36,37] гипероксия является важным фактором задержки сосудистого роста в фазе 1.

Отмечено, что даже комнатный воздух может вызвать гипероксию по сравнению с внутриутробной средой, где среднее значение кислородного давления составляет менее 50 мм рт.ст. во второй половине беременности [38]. Еще более важен тот факт, что дополнительное назначение кислорода преждевременно рожденным детям, имеющим респираторный дистресс-синдром, может привести к патологически высокому насыщению кислорода. Гипероксия приводит к подавлению ангиогенных факторов роста, особенно эритропоэтина [39,40] и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), [41], что, в свою очередь, вызывает прекращение роста сосудов сетчатки и изменения определенной части существующих сосудов сетчатки [42] (процесс, который был частично подтвержден на модели мышей с исследованием VEGF и эритропоэтина) [39-42]. Некоторые исследователи [43] предполагают, что у более зрелых младенцев воздействие высоких концентраций кислорода вызывает изменения существующих сосудов, чего не наблюдается при контролируемой подаче кислорода, что главным образом и вызывает прекращение роста сосудов.

Подобно преждевременно рожденным младенцам, у новорожденных кошек [34], крыс [44] и мышей [36] имеется неполная васкуляризация сетчатки при рождении, и кислород может быть использован для индукции потери сосудов сетчатки. Однако, в отличие от преждевременно рожденных младенцев, развивающаяся стадия в родах у этих животных адекватна их видам. У человеческих младенцев, рожденных перед завершением третьего триместра беременности, отсутствует инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) [45], обычно присутствующий в оптимальных концентрациях внутриутробно, или при рождении определяется в недостаточном количестве, что

также может способствовать задержке сосудистого роста. IGF-1 является критически важным для нормального роста и развития многих тканей, включая мозг и кровеносные сосуды. Кроме того, потеря матерински предоставленной ω - длинной цепи полиненасыщенных жирных кислот, возможно, играет роль в патогенезе развития ретинопатии недоношенных [46,47].

В случаях тяжелой болезни фаза 2 начинается, когда все более метаболически активная сетчатка, прежде плохо васкуляризованная (что обусловлено подавлением роста сосудов в фазе 1), реализует негативные проявления гипоксии. В ответ на вызванное гипоксией увеличение VEGF и эритропоэтина фаза 2 характеризуется в большей степени пролиферацией кровеносных сосудов [48,49]. Новообразованные сосуды плохо перфузируют сетчатку и являются негерметичными, что приводит к формированию волокнистого рубца и отслойки сетчатки. У большинства преждевременно рожденных младенцев ретинопатия регрессирует спонтанно и сетчатка обычно васкуляризуется довольно нормально, хотя нейрональные дефициты (потеря функции фоторецепторов) могут оставаться даже при средней степени поражения [50].

Переход между фазой 1 и 2, вероятно, зависит от постменструального возраста младенца, а не постнатального возраста. В исследовании младенцев с весом менее 1251 г начало заболевания возникало в постменструальном возрасте примерно 30 недель и достигло максимума в постменструальном возрасте 36-38 недель, независимо от гестационного возраста при рождении. Это важное обнаружение предполагает, что начало ретинопатии недоношенных детей соответствует более постменструальному возрасту, чем постнатальному возрасту [51], что указывает на связь между запрограммированным временем развития и патогенезом заболевания. Однако эта связь не является очевидной у чрезвычайно преждевременно родившихся детей. В исследовании младенцев с гестационным возрастом при рождении от 22 до 26 недель и 6 дней начало сосудистых изменений в сетчатке более коррелировало с послеродовым возрастом (среднее значение 8,6-9,6 недель), чем с постменструальным, что также свидетельствует, что преждевременное рождение имеет дополнительный риск развития ретинопатии недоношенных [52].

Развитие ретинопатии недоношенных также может быть связано с воздействием на организм очень высоких концентраций кислорода даже у почти доношенных новорожденных. Даже у относительно зрелых преждевременно рожденных младенцев (гестационный возраст при рождении 31,7 недель (28-35 недели), наблюдали потерю сосудов сетчатки (фаза 1) и прогрессирующую неоваскуляризацию в тяжелой зоне 1 (фаза 2) в случае использования при проведении лечения после рождения 100% кислорода [43].

В некоторых случаях факторы, вызывающие рождение до срока, могут также способствовать нарушениям внутриутробного нервно-сосудистого развития сетчатки. Антенатальные факторы, такие как плацентарная инфекция и воспаление [53], могут предрасполагать эмбриональную сетчатку

к развитию тяжелой ретинопатии недоношенных, что обусловлено повышенной чувствительностью с формированием предфазы заболевания [10].

Факторы риска.

Кислород. Вопрос сбалансированности между кислородной дотацией при лечении новорожденных в раннем постнатальном периоде с целью повышения выживаемости и допустимым уровнем концентрации кислорода, позволяющим предотвратить негативное влияние на сосуды в фазе 1 ретинопатии недоношенных, остается нерешенным, но очень важным в неонатологии.

В исследовании показано, что после того, как первая волна ретинопатии недоношенных при использовании 100% кислорода вызвала у даже более зрелых преждевременно рожденных младенцев слепоту, концентрация кислорода в воздушной смеси была ограничена до 50%, что в результате привело к 16 смертельными исходам [54]. Какие факторы определяют лучшее насыщение кислорода в организме новорожденных с учетом гестационного возраста, но предупреждают, в частности, фазы развития ретинопатии, остается неизвестным, хотя гипероксия может иметь различные эффекты во время фазы 2 (фаза сосудистой пролиферация), более выраженные, чем в фазе 1.

Влияние кислорода в фазах ретинопатии 1 и 2.

Несколько обзорных исследований [55-57] изучали уровень насыщения кислородом (пульсоксиметрия, SpO₂) во время фазы 1 ретинопатии недоношенных, сопровождавшейся прогрессированием тяжести заболевания, относительно частоты осложнений, приведших к летальным исходам, хотя ни один из обозначенных факторов не имел окончательного преимущества в аспекте обсуждаемого. Tin и др. [55] сообщили, что у младенцев с гестационным возрастом при рождении менее 28 недель, имевших уровень насыщения кислородом в пределах 88-98%, у которых в течение первых 8 недель жизни была диагностирована ретинопатия недоношенных в 4 случаях, было так же часто, как и у тех детей, имевших уровень сатурации кислорода 70-90%. Никаких различий относительно количества выживших детей, а также, развития детского церебрального паралича, выявлено не было.

В американском национальном обзоре [56] у младенцев с весом при рождении менее 1500 г, имевших максимальный уровень SpO₂ (> 98%) в первые 2 недели после рождения, в 5,5% случаев была выявлена тяжелая ретинопатия, по сравнению с 3,0% у тех новорожденных, у которых максимальный SpO₂ был 98% и меньше (p < 0,05). При значениях SpO₂ более 92% в возрасте более 2 недель 3,3 % младенцев нуждались в лечении ретинопатии недоношенных по сравнению с 1,3% детей в случаях, когда SpO₂ составляли 92% и меньше (p < 0,0001). Стадию 3 и более высокую степень тяжести заболевания наблюдали в 5,5% случаев из числа младенцев с более высокими значениями сатурации кислорода и в 2,4% случаев у тех, которые имели более низкие значения (p < 0,0005). В исследовании у 1544 младенцев, весивших менее 1000 г при рождении, Sun [57] сообщил, что сравнение значений SpO₂ при сатурации более 95% с теми случаями, где значения SpO₂

были 95% и менее, была выявлена более редкая частота развития ретинопатии недоношенных в фазе 3 (10% против 29%) и в меньшем количестве была необходимость хирургической коррекции сетчатки (4% против 12%), а также, более низкая частота хронических заболеваний легких (27% против 53%) и, соответственно, показатели летальности (17% против 24%).

Уровень значений SpO₂ 85-89% и 91-95% сравнивались в двух больших, мультицентровых, двойных слепых, рандомизированных контролируемых исследованиях. Исследование SUPPORT [3,4] включало 1316 младенцев, рожденных в гестационном возрасте от 24 до 27 недель 6 дней. При сравнении группы с «высокой сатурацией кислорода» и младенцев группы с «низкой сатурацией кислорода» было отмечено незначительное увеличение летальности (20% против 16%, $p=0,04$), и значительно меньшее количество случаев тяжелой ретинопатии недоношенных (9% против 18%, $p < 0,001$). Совместный метаанализ (NeOProm), который включает данные младенцев из SUPPORT исследования, BOOST-II исследования из Австралии, BOOST исследования из Новой Зеландии, BOOST-II исследования из Великобритании и исследования COT в ближайшем времени будут опубликованы [58].

Теоретически кислород в фазе 2 ретинопатии недоношенных может подавлять высокие концентрации кислород-регулируемых факторов роста, таких как VEGF, вызывающих пролиферативную стадию заболевания. Несколько исследований изучали это предположение. Исследователи в STOP-ROP проекте [59] сообщили об отсутствии перехода предпороговой ретинопатии недоношенных в пролиферативную стадию вследствие увеличения концентрации кислорода до 96-99% в сравнении с обычными 89-94% в течение, по крайней мере, 2 недель. Однако увеличение процента кислорода сопровождалось возрастанием количества легочных осложнений. В BOOST контрольном Австралийском исследовании [60] 358 младенцев с гестационным возрастом менее 30 недель, имевших кислородную зависимость на 32 неделе, было изучено влияние различных вариантов сатурации кислорода во время фазы 2 ретинопатии недоношенных. Сравнивая диапазоны SpO₂ в пределах 91-94% и 95-98% исследователи сообщили об отсутствии различий на протяжении 12 месяцев в количестве младенцев с различными сложными формами заболевания.

Эти исследования окончательно не выявили преимуществ в лечении при высоком процентном содержании кислорода в фазе 2. В метаанализе десяти исследований Chen и др. [61] показали, что чувствительность к кислороду различна в различных стадиях ретинопатии недоношенных: низкая сатурация кислорода (70-96%) в течение первых нескольких послеродовых недель и

высокая сатурация (94-99%) в постменструальном возрасте 32 недель и старше в равной степени были связаны с более низким риском перехода в тяжелую ретинопатию у преждевременно рожденных детей.

С высоким риском ретинопатии недоношенных связаны также колебания в концентрациях кислорода в течение первых нескольких недель жизни [44, 62-66]. Дополнительно высокий уровень неустойчивой гипоксии в течение первых 8 недель жизни связан с развитием позже более тяжелой формы заболевания [67,68].

Хотя отсутствуют отдельные исследования, подводящие итог относительно вопроса наилучшего уровня SpO₂, использование различных уровней кислородной дотации должны быть различны в зависимости от различных стадий ретинопатии недоношенных. Строгий контроль количества кислорода, необходимого для снижения повреждающего действия гипоксии и гипероксии и предотвращения нежелательных эффектов высокой сатурации кислорода в фазе 1, вероятно, являются наиболее многообещающими стратегиями в предотвращении развития ретинопатии преждевременно рожденных, хотя и этот результат следует сопоставить с развитием других осложнений, таких как детский церебральный паралич и смерть новорождённого [69,70]

Рекомендации для дальнейшего развития научного направления.

Ретинопатия преждевременно рожденных детей остаётся очень актуальной в неонатологии. Необходима разработка международных стандартов по тактике постнатального ведения с целью снизить риск заболевания, частота которого существенно отличается между странами. Хотя отслойка невазуляризованной сетчатки, согласно критериям ETROP, уменьшает частоту слепоты у детей, многие из получавших лечение пациентов не достигли хорошей остроты зрения. Профилактика заболевания путём сокращения факторов риска, разрушающих нормальную васкуляризацию сетчатки, вероятно будет более эффективной, чем позднее лечение неоваскуляризации, не только относительно зрения, но также и другой сопутствующей патологии при преждевременных родах. Тщательный контроль сатурации кислорода, нормализация плазменной концентрации IGF-1, обеспечение адекватного питания, минимизация гипергликемии и использование инсулина, нормализация концентрации ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, а также, предупреждение негативного влияния инфекции и воспаления могут способствовать адекватному постнатальному развитию и улучшению невральному и сосудистого развития сетчатки. В ближайшем десятилетии мы надеемся увидеть развитие также и других новых подходов в лечении для предотвращения данного заболевания у новорождённых детей.

Литература

1. Silverman WA. Retrolental fibroplasia: a modern parable. New York: Grune & Stratton; 1980.
2. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. Med J Aust. 1951 Jul 14;2(2):48-50.
3. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010 May 27;362(21):1959-69. doi: 10.1056/NEJMoa0911781.
4. Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in

- extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1680-2. doi: 10.1056/NEJMc1101319.
5. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10(2):133-40. doi: 10.1007/s10456-007-9066-0.
 6. Heidary G, Vanderveer D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol*. 2009 Mar-Apr;24(2):77-81. doi: 10.1080/08820530902800314.
 7. Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, Duhamel F, Shao Z, Sitaras N, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology*. 2011;100(4):343-53. doi: 10.1159/000330174.
 8. Raghuvveer TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2011;100(2):116-29. doi: 10.1159/000322848.
 9. Mataftsi A, Dimitrakos SA, Adams GG. Mediators involved in retinopathy of prematurity and emerging therapeutic targets. *Early Hum Dev*. 2011 Oct;87(10):683-90. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.05.009.
 10. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Feb;17(1):26-9. doi: 10.1016/j.siny.2011.08.007.
 11. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27;367(26):2515-26. doi: 10.1056/NEJMra1208129.
 12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
 13. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010 Feb 23;10(Suppl 1):1. doi: 10.1186/1471-2393-10-S1-S1.
 14. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012 May 11;379(9832):2151-61. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60560-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1).
 15. Austeng D, Källén KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmström GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2009 Oct;127(10):1315-9. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.244.
 16. Markestad T, Kaaresen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1289-98.
 17. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol*. 2004 Feb;88(2):239-42.
 18. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):990-6.
 19. Weber C, Weninger M, Klebermass K, Reiter G, Wiesinger-Eidenberger G, Brandauer M, et al. Mortality and morbidity in extremely preterm infants (22 to 26 weeks of gestation): Austria 1999-2001. *Wien Klin Wochenschr*. 2005 Nov;117(21-22):740-6.
 20. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):29-36.
 21. Fledelius HC, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000 Jun;78(3):359-61.
 22. Lundqvist P, Källén K, Hallström I, Westas LH. Trends in outcomes for very preterm infants in the southern region of Sweden over a 10-year period. *Acta Paediatr*. 2009 Apr;98(4):648-53. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01155.x.
 23. Haines L, Fielder AR, Scrivener R, Wilkinson AR. Retinopathy of prematurity in the UK I: the organisation of services for screening and treatment. *Eye (Lond)*. 2002 Jan;16(1):33-8.
 24. Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 May;90(3):240-4.
 25. Holmström GE, Hellström A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2012 Nov;130(11):1418-24. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.2357.
 26. Tan SZ, Dhaliwal C, Becher JC, Fleck B. Trends in the incidence of retinopathy of prematurity in Lothian, south-east Scotland, from 1990 to 2009. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Jul;97(4):310-1. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-301464.
 27. Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S, Manktelow BN, Woodruff G, Draper ES, et al. Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10-year period. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1653-7.
 28. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol*. 2008 Mar;92(3):320-5. doi: 10.1136/bjo.2007.126201.
 29. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol*. 2009 Sep;148(3):451-8. doi: 10.1016/j.ajo.2009.04.018.
 30. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012 Jan-Feb;40(1):93-9. doi: 10.1111/j.1442-9071.2011.02724.x.
 31. Zin AA, Moreira ME, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics*. 2010 ; 126: e410-17.
 32. Darlow BA, Zin AA, Beecroft G, Moreira ME, Gilbert CE. Capacity building of nurses providing neonatal care in Rio de Janeiro, Brazil: methods for the POINTS of care project to enhance nursing education and reduce adverse neonatal outcomes. *BMC Nurs*. 2012 Mar 12;11:3. doi: 10.1186/1472-6955-11-3.
 33. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Dec;49(12):5177-82. doi: 10.1167/iov.08-2584.
 34. Patz A, Hoeck LE, De la Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia: I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol*. 1952 Sept;35(9):1248-53.
 35. Ashton N. Pathological basis of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. 1954 Jul;38(7):385-96.
 36. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Jan;35(1):101-11.
 37. Connor KM, Krahn NM, Dennison RJ, et al. Quantification of oxygen-induced retinopathy in the mouse: a model of vessel loss, vessel regrowth and pathological angiogenesis. *Nat Protoc*. 2009;4(11):1565-73. doi: 10.1038/nprot.2009.187.
 38. Nicolaidis KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Oct;161(4):996-1001.

39. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest*. 2008 Feb;118(2):526-33. doi: 10.1172/JCI33813.
40. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Willett KL, Aspegren OP, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization by erythropoietin siRNA in a mouse model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Mar;50(3):1329-35. doi: 10.1167/iovs.08-2521.
41. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Jan 31;92(3):905-9.
42. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1996 Oct;114(10):1219-28.
43. Shah PK, Narendran V, Kalpana N. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in large preterm babies in South India. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Sep;97(5):F371-5. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-301121.
44. Penn JS, Tolman BL, Lowery LA. Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Mar;34(3):576-85.
45. Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003 Nov;112(5):1016-20.
46. Connor KM, Sangiovanni JP, Löfqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007 Jul;13(7):868-873. doi: 10.1038/nm1591.
47. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics*. 2011 Feb;127(2):223-8. doi: 10.1542/peds.2010-2427.
48. Aiello L.P., Pierce E.A., Foley E.D., Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Nov 7;92(23):10457-61.
49. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005 Aug 25;353(8):782-92.
50. Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A, Akula JD. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res*. 2009 Nov;28(6):452-82. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.06.003.
51. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991 Nov;98(11):1628-40.
52. Austeng D, Källén KB, Hellström A, Jakobsson PG, Johansson K, Tornqvist K, et al. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2011 Feb;129(2):167-72. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.346.
53. Chen ML, Allred EN, Hecht JL, Onderdonk A, VanderVeen D, Wallace DK, et al. Placenta microbiology and histology and the risk for severe retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Sep 1;52(10):7052-8. doi: 10.1167/iovs.11-7380.
54. Bolton DP, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet*. 1974 Mar 16;1(7855):445-8.
55. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Mar;84(2):106-10. doi: 10.1136/fn.84.2.F106.
56. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J Perinatol*. 2004 Mar;24(3):164-8.
57. Sun SC. Relation of target SpO2 levels and clinical outcome in ELBW infants on supplemental oxygen. *Pediatr Res*. 2002;51:350A.
58. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W. NeOProM: neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration study protocol. *BMC Pediatr*. 2011 Jan;11(1):6. doi: 10.1186/1471-2431-11-6.
59. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):295-310.
60. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):959-67. doi: 10.1056/NEJMoa023080.
61. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):1483-92. doi: 10.1542/peds.2009-2218.
62. Saito Y, Omoto T, Cho Y, Hatsukawa Y, Fujimura M, Takeuchi T. The progression of retinopathy of prematurity and fluctuation in blood gas tension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993 Mar;31(3):151-6. doi: 10.1007/BF00920938.
63. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet*. 1995 Dec 2;346(8988):1464-5.
64. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2004 Feb;24(2):82-7. doi: 10.1038/sj.jp.7211040.
65. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res*. 1994 Dec;36(6):724-31. doi: 10.1203/00006450-199412000-00007.
66. Penn JS, Henry MM, Wall PT, Tolman BL. The range of PaO2 variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Sep;36(10):2063-70.
67. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, Schutt A, Schluchter M, Cheruvu VK, et al. A higher incidence of intermittent hypoxic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2010 Jul;157(1):69-73. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.01.046.
68. Coleman RJ, Beharry KD, Brock RS, Abad-Santos P, Abad-Santos M, Modanlou HD. Effects of brief, clustered versus dispersed hypoxic episodes on systemic and ocular growth factors in a rat model of oxygen-induced retinopathy. *Pediatr Res*. 2008 Jul;64(1):50-5. doi: 10.1203/PDR.0b013e31817307ac.
69. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):339-45.
70. Castillo A, Deulofeu R, Critz A, Sola A. Prevention of retinopathy of prematurity in preterm infants through changes in clinical practice and SpO2 technology. *Acta Paediatr*. 2011 Feb;100(2):188-92. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02001.x.
71. Hellstrom A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445-57. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6.
72. Raghuveer TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2011;100(2):116-29. doi: 10.1159/000322848.

**РЕТИНОПАТІЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ.
ПАТОГЕНЕЗ. МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ.
ЧАСТИНА 1. ФАКТОРИ РИЗИКУ**

*Я.І.Пенішкевич, Ю.Д.Годованець,
Кошурба І.В.**

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»,
КМУ Міський клінічний пологовий будинок
№1 м.Чернівці*
(м.Чернівці, Україна)

Резюме. Незріла сітківка у передчасно народжених особливо сприйнятлива до пошкоджень, які переривають нейро-судинний розвиток, спричиняють розвиток ретинопатії недоношених. Реалізація чинників розвитку хвороби внаслідок гіпероксії і втрата материнської-ембріональної взаємодії призводять до затримки васкуляризації сітківки (фаза 1). Згодом все більш метаболічно активна, але ще погано васкуляризована сітківка стає гіпоксичною, що стимулюється фактором росту вазопрліферації (фаза 2), що може призвести до відшарування сітківки. У дуже передчасно народжених немовлят контрольована подача кисню зменшує, але не усуває ризик ретинопатії недоношених дітей. Ідентифікація та контроль факторів, що сприяють розвитку ретинопатії недоношених, є основними для запобігання прогресування у важке, загрозливе зору захворювання і профілактики супутньої патології, з якою захворювання має модифіковані фактори ризику. Стратегії в запобігання ретинопатії недоношених будуть залежати від оптимізації кисневої насиченості, харчування, і нормалізації концентрації основних чинників, таких як інсуліноподібний фактор росту 1 і ω-3 поліненасичені жирні кислоти, так само як обмеження ефектів інфекції і запалення, що сприятиме нормальному росту і нервово-судинному розвитку.

Ключові слова: око; ретинопатія передчасно народжених; патогенез; фактори ризику.

Контактна інформація:

Годованець Юлія Дмитрівна - доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, Україна).

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 6189959.

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Контактная информация:

Годованец Юлия Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г.Черновцы, 58000, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 6189959.

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

**RETINOPATHY OF PREMATURE INFANTS.
PATHOGENESIS. MECHANISMS OF
DEVELOPMENT. PART1. RISK FACTORS**

*Ya.Penishkevich, Y.Hodovanets,
I.Koshurba**

Higher State Educational Establishment of
Ukraine «Bukovinian State Medical University»,
CMU City Clinical Maternity Hospital №1
Chernivtsi*
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. Immature retina born of premature infants are particularly susceptible to damage, which interrupt neuro-vascular development, leading to retinopathy of premature infants . Suppression of growth factors due to hyperoxia and the loss of maternal-fetal interactions lead to delay retinal vascularization (phase 1). Subsequently, still poorly vascularized retina becomes hypoxic and start a process of proliferation of blood vessels (phase 2). This process stimulated by growth factor and later it leads to detachment of retina. Controlled oxygen supply lead to reduce cases of retinopathy ,but doesn't eliminate the disease. Identification and control of the factors contributing to the development of retinopathy of premature infants are fundamental in order to prevent progression to severe, sight-threatening disease and limiting comorbidities, which divides the modified disease risk factors. Strategies for preventing retinopathy of premature infants will depend on the optimization of the oxygen saturation power, and normalization of the concentration of the basic factors, such as insulin-like growth factor 1 and ω-3 polyunsaturated fatty acids, as well as limiting the effects of infection and inflammation to induce normal growth and restrict the suppression neurovascular development.

Key words: eye, retinopathy of premature children, pathogenesis, risk factors.

Contact Information:

Hodovanets Yuliya – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralnaya Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Phone: +38 (050) 6189959.

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Надійшло до редакції 15.04.2017
Підписано до друку 18.08.2017