

## Фактори ризику розвитку ретинопатії у недоношених дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2022;17(3):138-143. doi: 10.22141/2224-0551.17.3.2022.1509

**Резюме. Актуальність.** Ретинопатія недоношених є одним із станів, що спричиняють інвалідність у передчасно народжених дітей. Потребують подальшого вивчення фактори, які потенційно можуть спричинити ретинопатію недоношених. **Мета дослідження:** визначення факторів ризику розвитку ретинопатії у недоношених новонароджених для кращого її контролю. **Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз 50 медичних карт стаціонарного хворого недоношених дітей зі строком гестації при народженні 28–34 тижні та медичної документації їхніх матерів. Виділено 2 групи: група I — 29 дітей з ретинопатією, II група — 21 дитина без ретинопатії. **Результати.** Серед 50 дітей переважна більшість — 38 (76,0 %) народились у гестаційному віці 28–31 тиждень, без вірогідної відмінності у групах. З I стадією ретинопатії було 14 (48,3 %) недоношених, з II стадією — 6 (20,7 %), з III — 5 (17,2 %), з IV — 4 (13,8 %). Були виявлені найбільш впливові фактори ризику розвитку ретинопатії недоношених. Наявність ретинопатії статистично значуще корелювала зі строком гестації при народженні менше ніж 34 тижні ( $p = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), потребою в дотації кисню  $\geq 40\%$  ( $p = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ), розвитком бронхолегеневої дисплазії ( $p = 0,34$ ,  $p < 0,01$ ), сепсисом ( $p = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ), внутрішньошлунковими крововиливами ( $p = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ). Визначено, що наявність обтяженого материнського анамнезу у вигляді хронічних вогнищ інфекції та хоріоамніоніту є вагомим фактором ризику розвитку ретинопатії ( $p = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ). Наявність інфекції у матері у 3,8 рази ( $p < 0,05$ ) збільшувала шанс розвитку ретинопатії III–IV ст. у дитини та у 5 разів — ретинопатії I–II стадії. При поєднанні хоріоамніоніту та хронічних вогнищ інфекції ризик розвитку тяжкої ретинопатії становив майже 95 % ( $p < 0,007$ ). **Висновки.** Обтяжений материнський анамнез у вигляді хронічних вогнищ інфекції та/або хоріоамніоніту є вагомим фактором ризику розвитку ретинопатії у дітей. Хоріоамніоніт є предиктором тяжкої ретинопатії. Лікування хронічних вогнищ інфекції у вагітних має розглядатися як обов'язковий захід профілактики ретинопатії у недоношених новонароджених.

**Ключові слова:** ретинопатія недоношених; фактори ризику; хронічні вогнища інфекції; хоріоамніоніт

### Вступ

Перехід на нові критерії реєстрації перинатального періоду зумовив збільшення питомої ваги недоношених дітей, які перебувають в умовах інтенсивної терапії, потребують агресивних методів лікування та можуть мати різноманітні ускладнення [1–3]. Одне з найпоширеніших — ретинопатія недоношених (РН), яка, незважаючи на вдосконалення рекомендацій щодо догляду за новонародженими та їх лікування,

залишається провідною причиною дитячої сліпоти у всьому світі [4–7]. Основним фактором ризику розвитку РН є гестаційний вік та маса тіла при народженні. Так, РН реєструється на 3-му тижні життя у 32–37 % недоношених, народжених у строку гестації від 27 до 28 тижнів, і у 80 % новонароджених, народжених до 28-го тижня. Абсолютна більшість дітей з РН має масу при народженні менше ніж 1500 г [8]. Тому сучасні рекомендації щодо скринінгу в першу чергу базуються на

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Вакулєнко Людмила Іванівна, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: vakulenkol@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 158 88 88.

For correspondence: Liudmyla Vakulenko, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net, phone +38 (097) 158 88 88.

Full list of authors information is available at the end of the article.

двох факторах: масі тіла при народженні та гестаційному віці. Однак багато дослідників припускають, що РН є мультифакторним захворюванням і в порушенні нормального розвитку судин сітківки важливу роль відіграють пренатальні (соціальний статус та харчування матері, наявність шкідливих звичок та захворювань під час вагітності), перинатальні та неонатальні фактори, медичні втручання, супутні захворювання недоношених, генетичні та інші фактори ризику [6, 9–11].

Найбільш вивченими тригерами розвитку РН є киснева терапія, сепсис новонародженого, внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК), бронхолегенева дисплазія (БЛД), причому вказані чинники часто є пов'язаними між собою [11].

При всіх однакових умовах виходжування у частини дітей немає чіткої залежності формування РН від означених предикторів. Навіть при мінімальних впливах РН діагностується, має варіабельний перебіг і поступово прогресує в бік більшої агресії та ризику для якості зору, що говорить про ймовірну наявність інших факторів ризику, які впливають на розвиток РН [9, 12, 13]. На сьогодні як важливий фактор ризику розвитку РН розглядається внутрішньоутробне запалення, включаючи хоріоамніоніт (ХА) [9, 14–16]. Зараз потребують подальшого вивчення фактори, які потенційно можуть спричинити РН, ведеться інтенсивна дослідницька діяльність, спрямована на визначення нових терапевтичних і профілактичних стратегій РН [9, 11, 17]. Розуміння механізмів, за допомогою яких фактори ризику визначають початок і перебіг РН, може покращити скринінг і лікування цього захворювання [18].

**Мета дослідження:** визначення додаткових факторів ризику розвитку РН у недоношених новонароджених для кращого контролю РН.

## Матеріали та методи

У відкритому одноцентровому ретроспективному стратифікаційному дослідженні проведений аналіз 50 медичних карт стаціонарного хворого дітей, які проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» (ДОДКЛ) у 2019–2021 роках. Проаналізована також медична документація матерів.

Діагностика та стратифікація ступеня тяжкості РН виконувались відповідно до критеріїв, встановлених наказом МОЗ України від 21.09.2009 № 683 [19].

Діти стратифіковані на 2 групи. До I групи ввійшло 29 недоношених дітей із строком гестації при народженні 28–34 тижні з ретинопатією (з них 20 — з РН I–II стадії, 9 — з РН III–IVa, b стадії), до II групи — 21 недоношена дитина зі строком гестації при народженні 28–34 тижні без ознак ретинопатії. Діти з V стадією ретинопатії не реєструвались.

Досліджувались клініко-анамнестичні дані дітей (маса, строк гестації, перинатальний анамнез, основний діагноз та ін.) та матерів (наявність гострих та хронічних захворювань протягом вагітності та хоріоамніоніту за даними дослідження плаценти). Групи були репрезентативні за масою тіла, строком гестації та статтю.

Критерієм виключення дітей з дослідження були наявність гідроцефалії, вад розвитку, строк гестації при народженні менше ніж 28 тижнів та більше ніж 34 тижні.

Дослідження виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалений локальною комісією з питань медичної етики ДОДКЛ. Обов'язковою умовою було отримання згоди батьків на дослідження.

Статистичний аналіз проводився за допомогою IBM SPSS Statistics Base (версія 22). Статистично значущими вважались результати при значенні  $p < 0,05$ . Нормальність розподілу даних перевірялась за допомогою тесту  $\chi^2$ -квдрат. Дані вважались такими, що відповідають нормальному розподілу, якщо результат цього тесту був  $p > 0,05$ .

## Результати

Серед 50 дітей переважна більшість — 38 (76,0 %) народились у гестаційному віці 28–31 тиждень, без вірогідної відмінності у групах. Середня маса тіла при народженні становила  $1396,2 \pm 56,55$  г. Відмінностей в оцінці за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилинах між досліджуваними групами не було. Респіраторний дистрес-синдром та асфіксія при народженні зустрічались однаково часто, ознаки внутрішньоутробної інфекції визначались частіше у дітей I групи (табл. 1).

Виявлені випадки РН були переважно I (14 — 48,3 %) та II стадії (6 — 20,7 %), вони не потребували оперативного лікування і мали оборотний перебіг хвороби на тлі консервативної терапії. Розподіл за стадіями РН наведено на рис. 1.

За допомогою статистичних методів були виявлені найбільш впливові фактори ризику розвитку РН. Так, наявність ретинопатії статистично значуще корелювала зі строком гестації менше ніж 34 тижні ( $p = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), потребою в дотації кисню  $\geq 40$  % ( $p = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ), розвитком БЛД ( $p = 0,34$ ,  $p < 0,01$ ), сепсисом ( $p = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ), ВШК ( $p = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ).

При аналізі випадків формування РН був виявлений вагомий фактор ризику — обтяжений материнський анамнез за рахунок наявності ХА, хронічних вогнищ інфекції (ХВІ) та перенесених захворювань протягом вагітності (гострі респіраторні інфекції, загострення інфекцій групи TORCH (герпес і хламідіоз) ( $p = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ).

Аналіз показав, що ХВІ та ХА, а також запальні процеси з боку сечостатевої системи частіше реєструвались у матерів дітей I групи (табл. 2).

Поєднання ХВІ та ХА зустрічалося переважно у жінок, у діти яких розвинулася III та IV ст. РН. Структура захворюваності під час вагітності у матерів дітей I групи з різними стадіями ретинопатії порівняно з дітьми II групи наведена на рис. 2.

ХВІ у матерів дітей з РН I–II стадії зустрічались у 2,4 раза частіше ( $p < 0,05$ ), а дітей з тяжкою РН (III–IV стадії) — майже в 2,6 раза частіше ( $p < 0,05$ ), ніж у матерів II групи. ХА більше ніж у 2 рази частіше ( $p < 0,05$ ) діагностувався у матерів дітей з РН усіх стадій, ніж дітей без РН. У матерів дітей, у яких не розвинулася РН, протягом вагітності частіше реєструвались вірусні ін-

фекції, але статистично значущої відмінності між групами не встановлено.

За оцінкою шансів розвитку виявлено, що за наявності одного з факторів, ХВІ чи ХА у матері у 5 разів ( $p < 0,01$ ) збільшувався шанс РН I–II стадії, у 3,8 раза ( $p < 0,01$ ) — розвитку ретинопатії III–IV стадії. При поєднанні ХА та ХВІ ризик розвитку тяжкої РН становив майже 95 % ( $p < 0,007$ ).

## Обговорення

Основна мета цієї роботи полягала в тому, щоб проаналізувати, які фактори ризику у недоношених новонароджених можуть впливати на розвиток РН. Будь-який новий фактор ризику, який ідентифікується, покращує статистичну модель і може в кінцевому підсумку допомогти у діагностиці, прогнозуванні та лікуванні РН. Таким чином, складна взаємодія між різними перинатальними характеристиками потребує подальших досліджень, щоб з'ясувати, як ці фактори впливають на появу та прогресування РН, і вдосконалити клінічні рекомендації щодо РН [18].

На сьогодні лікування РН є складним та малоефективним, особливо на пізніх стадіях, тому з точки зору поліпшення прогнозу захворювання профілактика її є вкрай важливою [9, 17]. У той час як на ранніх стадіях РН може спонтанно регресувати без будь-яких наслідків, на пізніх стадіях спонтанний регрес є рідкістю, часто призводить до рубцевих наслідків, таких як зтягнута макула, макулярна складка або відшарування сітківки [11]. Повідомляється, що швидке прогресування захворювання до найтяжчих стадій відбувається приблизно у чверті новонароджених із РН [4, 5, 9]. Однак ці показники різняться залежно від народжуваності та виживаності недоношених дітей у кожній країні, а також від маси тіла та гестаційного віку при народженні [4].

Більшість досліджень зосереджені на частоті РН (усі стадії), а не на конкретних стадіях РН. У цьому до-

слідженні ми проводили аналіз залежно від стадій РН. Серед дітей з РН, за нашими даними, переважали пацієнти з РН I та II стадії, які загалом становили 69,0 %. Вони не потребували оперативного лікування і мали оборотний перебіг хвороби на тлі консервативного лікування.

Така тенденція є загальносвітовою. Прогресування показників захворюваності на РН усіх стадій, що вимагають лікування, протягом останніх 10–20 років знижується у Європі [18]. У США, за даними 10-річного спостереження з 2008 по 2018 рік, також спостерігалось не тільки значне зниження частоти будь-якої стадії зареєстрованої РН, а й тяжких стадій (III–V) РН [5]. Така динаміка, швидше за все, пов'язана з поліпшенням перинатального та неонатального догляду [3].

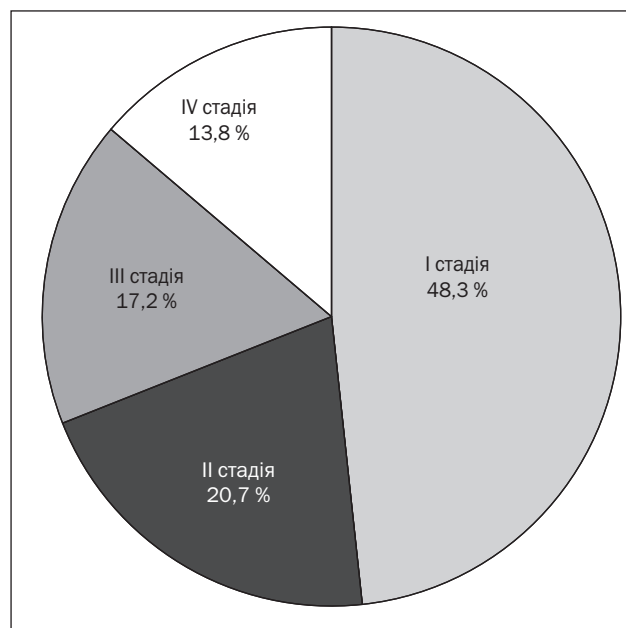


Рисунок 1. Розподіл дітей I групи за стадіями РН

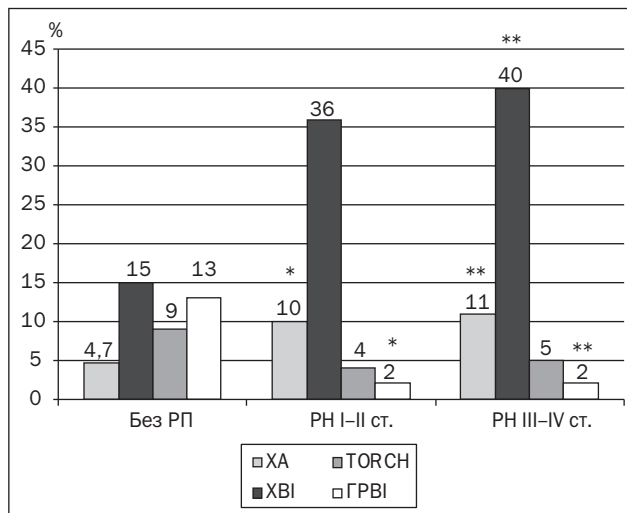
Таблиця 1. Клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів

Показник	I група (n = 29)	II група (n = 21)	$p_{I-II}$
Термін гестації при народженні 32–34 тиж., n (%) 28–31 тиж., n (%)	7 (24,2) 22 (75,8)	5 (23,8) 16 (76,2)	НС НС
Маса тіла при народженні, г, $M \pm s$ 1501–2400 г, n (%) $\leq 1500$ г, n (%)	$1337,20 \pm 352,60$ 6 (20,7) 23 (79,3)	$1356,50 \pm 224,63$ 8 (38,1) 13 (61,9)	НС НС НС
Хлопчики, n (%) Дівчатка, n (%)	16 (55,1) 13 (44,9)	14 (66,7) 7 (34,3)	НС НС
Оцінка за шкалою Апгар, бали, $M \pm s$ на 1-й хв на 5-й хв	$6,20 \pm 1,18$ $6,60 \pm 1,14$	$5,90 \pm 1,11$ $6,80 \pm 1,01$	НС НС
Респіраторний дистрес-синдром, n (%)	22 (75,9)	14 (66,7)	НС
Асфіксія при народженні, n (%)	3 (10,3)	4 (19,0)	НС
Ознаки внутрішньоутробного інфікування, n (%)	8 (27,6)	0 (0,0)	$< 0,05$

Примітка: застосовано U-критерій Манна — Уїтні,  $\chi^2$ -критерій (НС — значущої відмінності не спостерігалось).

Проте багато питань на сьогодні є невирішеними. Наприклад, залишаються нез'ясованими причини, чому деякі фактори пов'язані лише з розвитком РН, а інші — лише з прогресуванням РН. У дослідженні, проведеному J.W. Chang, метод множинної логістичної регресії показав, що значущими факторами ризику РН були пренатальна стероїдна терапія, гестаційний вік, тривалість ШВЛ і респіраторний дистрес-синдром, а факторами ризику прогресування РН були гестаційний вік, БЛД, кількість перелитих еритроцитів, ВШК і перивентрикулярна лейкомаляція. Серед різних потенційних факторів ризику лише гестаційний вік сприяв як розвитку, так і прогресуванню РН [4].

Нами підтверджені дані про найбільш впливові фактори ризику розвитку РН: строк гестації менше ніж 34 тижні, сепсис, ВШК, БЛД, потреба в дотації кисню  $\geq 40\%$ , які отримані іншими дослідниками [2, 11]. Вплив кисню (40–50%) значно знижує рівні ендотеліальної синтази оксиду азоту і оксиду азоту в ендотеліальних колонієутворюючих клітинах, виділених із пуповинної крові недоношених немовлят. Н. Fujinaga і співавт. дійшли висновку, що спричинене киснем зниження фактора росту ендотелію судин порушує



**Рисунок 2. Структура та частота захворювань в анамнезі у матерів дітей з різними стадіями РН**  
**Примітки:** \* — статистично значуща відмінність між показниками в групі без РН та з РН I–II ст.,  $p < 0,05$ ; \*\* — статистично значуща відмінність між показниками в групі без РН та з РН III–IV ст.,  $p < 0,005$ .

**Таблиця 2. Наявність хронічних вогнищ інфекції та хоріоамніоніту в матерів дітей різних груп**

Показник	I група (n = 29)	II група (n = 21)	$P_{I-II}$
Хронічні захворювання лор-органів, n (%)	12 (41,3)	1 (4,7)	$< 0,05$
Запалення сечостатевого органів, n (%)	10 (34,5)	2 (9,4)	$< 0,05$
Хоріоамніоніт, n (%)	6 (20,6)	1 (4,7)	$< 0,05$
TORCH-інфекції, n (%)	1 (3,4)	1 (4,7)	НС
Гострі вірусні інфекції, n (%)	4 (13,8)	3 (14,1)	НС
Поєднання 2 та більше факторів, n (%)	6 (20,6)	0 (0)	$< 0,05$

**Примітка:** застосовано U-критерій Манна — Уїтні,  $\chi^2$ -критерій (НС — значущої відмінності не спостерігається).

сигнальний шлях «фактор росту ендотелію судин — оксид азоту», який є важливим для судинного та альвеолярного росту при БЛД та РН [20].

У цьому дослідженні нами були виявлені вагомні, але менш детально описані в літературі фактори ризику — обтяжений материнський анамнез за рахунок наявності ХА, ХВІ та перенесених захворювань протягом вагітності (гострі респіраторні інфекції, загострення інфекцій групи TORCH (герпес та хламідіоз)). На думку С.У. Kim і співавт., наявність системного запалення у матері впливає на розвиток РН шляхом зниження рівнів інсуліноподібного фактора росту 1, що викликає аномальну васкуляризацію сітківки [1].

Метааналіз, проведений Villamor-Martinez і співавт., підтвердив, що ХА є фактором ризику розвитку РН. Однак, на думку авторів, частково вплив ХА на патогенез РН може бути опосередкований роллю ХА як етіологічного фактора дуже передчасних пологів [14]. Поєднання ХВІ та ХА у нашому дослідженні зустрічалося переважно у жінок, у дітей яких розвинулися III та IV ст. РН.

Дослідження, проведене С.У. Kim і співавт. у 402 немовлят, також продемонструвало зв'язок між ХА (згідно з результатами дослідження патології плаценти) та тяжкою РН у дітей з надзвичайно малою масою тіла [1].

На думку С.М. Jackson і співавт., ХА може сприяти розвитку синдрому запальної відповіді плода, яка включає багатоорганне запалення та пошкодження. Як саме ХА впливає на розвиток імунної системи новонародженого, чітко не визначено, але встановлено, що ХА призводить до посилення Th17-подібних реакцій, які зберігаються протягом 4 тижнів після народження дитини [15].

Є й інші пояснення дії інфекційних факторів матері на організм дитини. На думку J.C. Rivera і співавт., запальна реакція, пов'язана з інфекцією матері, є високорегульованим процесом, за якого підвищена концентрація одного цитокіну часто асоціюється з підвищеним рівнем інших. Цитокіни, такі як IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та IL-6, діють як первинні ініціатори запалення після інфекції або пошкодження тканин. Ці ініціатори запалення можуть опосередковувати активацію цитокінового рецептора, що призводить до посилення регуляції ефекторних молекул, таких як хемокіни і молекули адгезії. Цікаво, що IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ , що виробляються клітинами мікроглії сітківки після впливу

ву гіпоксії, асоціюються зі шкідливими ефектами для сітківки [7].

Встановлено також, що ХА та ХВІ викликають запалення в тканинах плода, що зумовлює наступний каскад взаємопов'язаних процесів. Порушення оксигенації тканин впливає на вільнорадикальну активність кисню та рівень фактора росту ендотелію судин 2 з наступним стимулюванням вироблення ендотеліальної синтази оксиду азоту в ендотеліальних клітинах. Ендотеліальна синтаза оксиду азоту відповідає за продукцію оксиду азоту, який згодом регулює проліферацію ендотеліальних клітин-попередників, апоптоз та диференціювання в місцях формування судин [20–22]. Можливо припустити, що тканини ока не є винятком. Це патофізіологічно пояснює більш ймовірне ураження сітківки ока у недоношених новонароджених з можливим інфекційним впливом.

Наступне припущення належить О. Dammann та співавт. Дослідники вважають, що, оскільки основним збудником ХА є внутрішньоутробна бактеріальна інфекція, вона може справляти прямий вплив на етіопатогенез РН. Продукти запалення в системному кровообігу плода/неонатальному кровообігу, ймовірно, досягають сітківки та хоріоїдальних судин плода/новонародженого та можуть викликати місцеву запальну відповідь через активацію мікроглії [16].

На сьогодні актуальними є подальші дослідження, які вивчатимуть безпосередній причинний зв'язок ХА з розвитком пошкодження сітківки та РН [1].

## Висновки

Таким чином, обтяжений материнський анамнез у вигляді хронічних вогнищ інфекції та/або хоріоамніоніту є вагомим фактором ризику розвитку ретинопатії у дітей. Хоріоамніоніт є предиктором тяжкої ретинопатії.

Наявність інфекції у матері в 5 разів збільшує шанс формування РН I–II стадій та у 3,8 раза — ретинопатії III–IV стадій. При поєднанні хоріоамніоніту і хронічного вогнища інфекції ризик розвитку тяжкої ретинопатії підвищується майже до 95 %.

Лікування хронічних вогнищ інфекції у вагітних має розглядатися як обов'язковий захід профілактики ретинопатії у недоношених новонароджених.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Kim CY, Jung E, Kim EN, et al. Chronic Placental Inflammation as a Risk Factor of Severe Retinopathy of Prematurity. *J Pathol Transl Med.* 2018 Sep;52(5):290–297. doi:10.4132/jptm.2018.07.09.
2. Lyu Z, Mao JB, Chen YQ, Zhu MQ, Lian HL, Wu MY. Association between postnatal weight gain and severe retinopathy of prematurity in preterm babies with very low birth weight. *Chin J Ocul Fundus Dis.* 2016;32(2):172–176. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2016.02.014.(in Chinese).

3. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, et al. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar 6;171(3):e164396. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4396.
4. Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLoS One.* 2019 Jul 18;14(7):e0219934. doi:10.1371/journal.pone.0219934.
5. Prakalapakorn SG, Greenberg L, Edwards EM, Ehret DEY. Trends in Retinopathy of Prematurity Screening and Treatment: 2008–2018. *Pediatrics.* 2021 Jun;147(6):e2020039966. doi:10.1542/peds.2020-039966.
6. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018 Sep–Oct;63(5):618–637. doi:10.1016/j.survophthal.2018.04.002.
7. Rivera JC, Holm M, Austeng D, et al. Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *J Neuroinflammation.* 2017 Aug 22;14(1):165. doi:10.1186/s12974-017-0943-1.
8. Wallace DK, Dean TW, Hartnett ME, et al. A Dosing Study of Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Late Recurrences and Additional Treatments. *Ophthalmology.* 2018 Dec;125(12):1961–1966. doi:10.1016/j.ophtha.2018.05.001.
9. Filippi L, Cammalleri M, Amato R, et al. Decoupling Oxygen Tension From Retinal Vascularization as a New Perspective for Management of Retinopathy of Prematurity. *New Opportunities From  $\beta$ -adrenoceptors.* *Front Pharmacol.* 2022 Jan 21;13:835771. doi:10.3389/fphar.2022.835771.
10. Hanif M, Ariff S, Ansar A, Ahmed K, Hussain AS. Characteristics of preterm with sight threatening retinopathy of prematurity. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2020 Apr–Jun;32(2):174–178.
11. Ratra D, Akhundova L, Das MK. Retinopathy of prematurity like retinopathy in full-term infants. *Oman J Ophthalmol.* 2017 Sep–Dec;10(3):167–172. doi:10.4103/ojo.OJO\_141\_2016.
12. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of prematurity: therapeutic strategies based on pathophysiology. *Neonatology.* 2016;109(4):369–376. doi:10.1159/000444901.
13. Mao JB, Yu XT, Shen LJ, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants by strictly controlling oxygen inhalation after birth. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2019 Apr 11;55(4):280–288. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.04.010. (in Chinese).
14. Villamor-Martinez E, Cavallaro G, Raffaeli G, et al. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Oct 17;13(10):e0205838. doi:10.1371/journal.pone.0205838.
15. Jackson CM, Wells CB, Tabangin ME, Meinen-Derr J, Jobe AH, Choungnet CA. Pro-inflammatory immune responses in leukocytes of premature infants exposed to maternal chorioamnionitis or funisitis. *Pediatr Res.* 2017 Feb;81(2):384–390. doi:10.1038/pr.2016.232.
16. Dammann O, Rivera JC, Chemtob S. The prenatal phase of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2021 Sep;110(9):2521–2528. doi:10.1111/apa.15945.
17. Hansen ED, Hartnett ME. A review of treatment for retinopathy of prematurity. *Expert Rev Ophthalmol.* 2019;14(2):73–87. doi:10.1080/17469899.2019.1596026.
18. Bor ea CI, Stoica F, Boia M, et al. Risk Factors Associated with Retinopathy of Prematurity in Very and Extremely Preterm Infants. *Medicina (Kaunas).* 2021 Apr 27;57(5):420. doi:10.3390/medicina57050420.
19. Ministry of Health of Ukraine. Order on September 21, 2009 № 683. On Adoption of the Protocol for the treatment of children with retinopathy of prematurity. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0683282-09#Text>. Accessed: September 21, 2009. (in Ukrainian).

20. Fujinaga H, Baker CD, Ryan SL, et al. Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009 Dec;297(6):L1160-1169. doi:10.1152/ajplung.00234.2009.

21. Stark A, Dammann C, Nielsen HC, Volpe MV. A Pathogenic Relationship of Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity? A Review of Angiogenic Mediators in Both Diseases. *Front Pediatr*. 2018 Jun 13;6:125. doi:10.3389/fped.2018.00125.

22. Sood BG, Madan A, Saha S, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2010 Apr;67(4):394-400. doi:10.1203/PDR.0b013e3181d01a36.

Отримано/Received 26.05.2022

Рецензовано/Revised 04.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 13.06.2022 ■

#### Information about authors

Obolonska Olha, PhD, Assistant of Professor at the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: o\_obolonskaja@ukr.net; phone +38 (098) 122 74 49; <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>

Vakulenko Liudmyla, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; phone +38 (097) 158 88 88; <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Badogina Liudmyla, MD, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: lyudmila.badogina@gmail.com; mob. phone +38 (050)3612116; <https://orcid.org/0000-0002-2971-9815>

Obolonskyi Oleksij, MD, PhD, anesthesiologist of the neonatal intensive care unit with the field neonatology team of the Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: a\_obolonskij@ukr.net, mob. phone +38 (067)5677608; <https://orcid.org/0000-0002-3190-0402>

Likhachova Irina, MD, ophthalmologist of the Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: ehelslikhachova@gmail.com; mob. phone +38 (097)6931265, <https://orcid.org/0000-0003-3283-5160>

Kovryga Olena, student of the 6<sup>th</sup> year, medical faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: elenakovryga99@gmail.com; mobile phone +38 (099) 3441125

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.Yu. Obolonska<sup>1</sup>, L.I. Vakulenko<sup>1</sup>, L.P. Badogina<sup>1</sup>, O.I. Obolonskyi<sup>2</sup>, I.A. Likhachova<sup>2</sup>, O.V. Kovryga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital of Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

### Risk factors for the development of retinopathy in premature infants

**Abstract. Background.** Retinopathy of prematurity is one of the disabling conditions in premature babies. Despite the fact that the main predictors for the development of retinopathy of prematurity are known, the factors that can potentially cause it require further study. The purpose was to determine risk factors for the development of retinopathy in premature newborns for better control. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 50 medical records of inpatient premature babies with a gestational age of 28–34 weeks and the medical charts of their mothers was carried out. Two groups were distinguished: the first one — 29 children with retinopathy, the second one — 21 patient without retinopathy. **Results.** The vast majority of children — 38 (76.0 %) were born at a gestational age of 28–31 weeks. Differences between groups were not significant. The analysis showed that 14 (48.3 %) premature children were diagnosed with stage I retinopathy, 6 (20.7 %) — with stage II, 5 (17.2 %) — with stage III and 4 (13.8 %) — with stage IV. The most influential risk factors for the development of retinopathy of prematurity were identified. The presence of retinopathy significantly correlated with gestational age of less than 34 weeks ( $\rho = 0.64$ ,  $p < 0.001$ ), need

for oxygen subsidy  $\geq 40$  % ( $\rho = 0.59$ ,  $p < 0.001$ ), development of bronchopulmonary dysplasia ( $\rho = 0.34$ ,  $p < 0.01$ ), sepsis ( $\rho = 0.59$ ,  $p < 0.001$ ), intraventricular hemorrhages ( $\rho = 0.56$ ,  $p < 0.001$ ). It was also found that the presence of a burdened maternal history in the form of chronic foci of infection and chorioamnionitis is a significant risk factor for the development of retinopathy ( $\rho = 0.56$ ,  $p < 0.001$ ). Moreover, the presence of an infection in the mother increased the risk of retinopathy stage III–IV in a child by 3.8 times ( $p < 0.05$ ), and stage I–II retinopathy — by 5 times. With a combination of chorioamnionitis and chronic foci of infection, the risk of developing severe retinopathy was almost 95 % ( $p < 0.007$ ). **Conclusions.** Burdened maternal history in the form of chronic foci of infection and/or chorioamnionitis is an important risk factor for the development of retinopathy in children. Chorioamnionitis is a predictor of severe retinopathy. Treatment of chronic foci of infection in pregnant women should be considered as a mandatory measure to prevent retinopathy in premature newborns.

**Keywords:** retinopathy of prematurity; risk factors; chronic foci of infection; chorioamnionitis