

УДК 616.12: 616.13/14-053.2: 616-002.617.75-0721

РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ: ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ И НЕОНАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР)

Хашимова Ш.И., Салихова К.Ш.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar retinopatiyasining pediatrik va neonatologik jihatlariga oid zamonaviy ma'lumotlarni umumlashtirish.

Materiallar va usullar. 1988–2024 yillarda chop etilgan, kasallik patogenezi, xavf omillari, skrining va profilaktikasiga bag'ishlangan ilmiy maqolalar, klinik tavsiyalar, tizimli sharhlar va meta-tahlillar o'rganildi.

Natijalar. Kasallikning rivojlanishi to'r parda tomirlarining yetilmaganligi, angiogen omillar muvozanatining buzilishi, oksigenatsiya tebranishlari, yallig'lanish, nutritiv yetishmovchilik va postnatal o'sishning sekinlashuvi bilan bog'liq. Asosiy xavf omillari – kichik gestatsion yosh, kam tug'ruq vazni, uzoq respirator yordam, sepsis, kamqonlik, gemotransfuziya va bronxo'pka displaziyasi.

Xulosa. Nazorat qilinadigan kislorod terapiyasi, o'z vaqtida oftalmologik skrining va uzviy kuzatuv og'ir ko'rish oqibatlari xavfini kamaytiradi.

Kalit so'zlar: muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar retinopatiyasi, chuqur chala tug'ilish, kislorod terapiyasi, skrining.

SUMMARY

Objective. To summarize current evidence on the pediatric and neonatological aspects of retinopathy of prematurity.

Materials and methods. Scientific articles, clinical guidelines, systematic reviews, and meta-analyses published in 1988-2024 on disease pathogenesis, risk factors, screening, and prevention were analyzed.

Results. Disease progression is associated with incomplete retinal vascularization, imbalance of angiogenic pathways, oxygen instability, inflammation, nutritional insufficiency, and delayed postnatal growth. Major risk factors include low gestational age, low birth weight, prolonged respiratory support, sepsis, anemia, blood transfusions, and bronchopulmonary dysplasia.

Conclusion. Controlled oxygen therapy, timely ophthalmological screening, and continuity of follow-up can reduce the risk of severe visual outcomes.

Keywords: retinopathy of prematurity, very preterm birth, oxygen therapy, screening.

Ретинопатия недоношенных (РН) является сосудисто-пролиферативным заболеванием незрелой сетчатки, которое возникает при преждевременном завершении внутриутробной васкуляризации. Для неонатолога и педиатра РН отражает не только локальное нарушение сосудистого роста, но и общую морфофункциональную незрелость ребёнка, потребность в респираторной поддержке, нестабильность оксигенации и питания, а также высокий риск инфекционно-воспалительных осложнений [16].

Рост выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела увеличил значение отдалённых функциональных исходов. При неблагоприятном течении РН приводит к стойкому снижению зрения, слепоте и инвалидизации. Основными предикторами остаются малый гестационный возраст и низкая масса тела, однако риск существенно модифицируют кислородная нестабильность, длительная респираторная поддержка, сепсис, анемия, гемотрансфузии, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит (НЭК), дефицит питания и слабая прибавка массы [5-8,12,16,17,24,26-29].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщить современные данные о педиатрических и неонатологических аспектах ретинопатии

недоношенных, включая механизмы формирования, факторы риска, кислородотерапию, скрининг, профилактику и преемственное наблюдение детей группы риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для обзора послужили научные публикации, клинические рекомендации, систематические обзоры и метаанализы, посвящённые патогенезу, факторам риска и профилактике тяжёлых зрительных исходов при РН. Отдельно анализировались данные о кислородотерапии, нутритивном статусе, воспалительных осложнениях, постнатальном росте и организации офтальмологического скрининга. Включены ключевые работы и рекомендации 1988-2024 гг. [1-29].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературы позволил выделить эпидемиологические и клинические аспекты заболевания, основные механизмы патогенеза, факторы риска, вопросы кислородотерапии, скрининга, профилактики и раннего прогнозирования.

Эпидемиология и клиническая значимость

Частота РН и доля тяжёлых форм различаются между странами, регионами и учреждениями. Помимо состава популяции недоношенных, на ис-

ходы влияют организация неонатальной помощи, точность контроля кислородотерапии, сроки первого офтальмологического осмотра, регулярность наблюдения и доступность лечения. Наиболее высокий риск сохраняется у детей, рождённых в крайне малом гестационном возрасте и с очень низкой массой тела [13,25].

РН остаётся значимой причиной нарушения зрения у детей. В системах со средним ресурсным обеспечением тяжелые формы могут развиваться и у более зрелых недоношенных, что обычно связано с нестабильным кислородным режимом, неодинаковыми подходами к выхаживанию и поздним скринингом [8,12,25,27]. Даже после регресса активного процесса возможны миопия, косоглазие, амблиопия и поздние витреоретинальные осложнения, поэтому необходимо длительное междисциплинарное наблюдение [2,3,18].

Патогенез ретинопатии недоношенных

Патогенез РН начинается с преждевременного прерывания нормальной васкуляризации сетчатки. После рождения периферические отделы часто остаются аваскулярными, а дальнейший сосудистый рост происходит во внеутробной среде, которая отличается по уровню кислорода, метаболической поддержке и воспалительной нагрузке [2,16].

В первой фазе относительная гипероксия, кислородотерапия и колебания сатурации подавляют гипоксия индуцируемый фактор 1-альфа (HIF-1 α), снижают экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и задерживают физиологический рост сосудов [14,16,19]. Во второй фазе метаболические потребности аваскулярной сетчатки возрастают, гипоксия активирует HIF-1 α -VEGF-зависимые пути и формируется патологическая экстраретинальная неоваскуляризация [11,15,16,21].

Система HIF-1 α -VEGF занимает центральное место в регуляции ангиогенеза. VEGF необходим для нормального сосудистого роста, но при кислородной нестабильности его избыточная стимуляция поддерживает патологическую пролиферацию. Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) обеспечивает полноценный ответ на VEGF. Его низкий уровень после преждевременного рождения задерживает созревание сосудов и связывает риск РН со слабой прибавкой массы [14,17,19].

В сосудистом ремоделировании также участвуют ангиопоэтины, эритропоэтин, фактор, производный от пигментного эпителия, и фактор роста фибробластов. РН формируется при нарушении баланса про- и антиангиогенных сигналов [1,4,11,15]. Воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция усиливают повреждение незрелой сетчатки. Сепсис, НЭК, анемия, гемотрансфузии и длительная респираторная поддержка оказывают влияние через общие гипоксико-оксидативные и воспалительные механизмы [1,11,15,24,26].

Перинатальные и постнатальные факторы риска

Низкий гестационный возраст и малая масса тела при рождении являются наиболее доказанными факторами риска: чем меньше срок гестации, тем больше площадь аваскулярной сетчатки [13,16]. Среди модифицируемых факторов особое значение имеет кислородотерапия. Неблагоприятными факторами являются гипероксия, гипоксемия, резкие колебания периферической сатурации кислорода (SpO₂), нестабильная фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) и длительное нахождение вне целевого диапазона [5,7].

Продолжительная искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), респираторная поддержка с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (continuous positive airway pressure, CPAP) и бронхолегочная дисплазия отражают тяжесть дыхательной недостаточности, длительность кислородного воздействия, хроническое воспаление и оксидативный стресс [11,24].

Сепсис повышает риск РН за счёт системного воспаления, эндотелиального повреждения и цитокиновой активации. Он часто сочетается с тяжелой дыхательной недостаточностью, трансфузионной нагрузкой и недостаточной прибавкой массы тела [26].

Анемия и переливания эритроцитарной массы ассоциированы с более высокой частотой РН. Возможные механизмы включают изменение доставки кислорода, снижение доли фетального гемоглобина, оксидативную нагрузку и действие свободного железа. В то же время гемотрансфузии могут быть маркером общей тяжести состояния [29].

НЭК создаёт неблагоприятный фон вследствие системного воспаления, ишемии, нутритивной нестабильности и длительного лечения в отделении интенсивной терапии. Недостаточное питание и слабая постнатальная прибавка массы отражают дефицит IGF-1 и связаны с нарушением нормального ангиогенеза [6,14,17,19,26].

Кислородотерапия и мониторинг сатурации

Кислородный режим относится к немногим модифицируемым факторам риска. В исследованиях SUPPORT (Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial) и NeOProM (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration) показан сложный баланс. Более низкие целевые диапазоны SpO₂ могут уменьшать вероятность лечения РН, но повышают риск смерти и НЭК [5,7]. Поэтому профилактика должна быть направлена на поддержание стабильной оксигенации в безопасном диапазоне.

Практическое значение имеют единые протоколы кислородотерапии, корректные пределы тревог пульсоксиметра, своевременная реакция на длительные десатурации, предупреждение гипероксических эпизодов и контроль доли времени в целевом диапазоне SpO₂ [5,7,12,27].

Перинатальные и постнатальные факторы, связанные с прогрессированием ретинопатии недоношенных

Фактор	Патогенетическая основа	Практическое значение и источники
Низкий гестационный возраст	Незавершенная васкуляризация, большая аваскулярная периферия	Обязательный скрининг [2,3,13,16]
Малая масса тела при рождении	Маркер незрелости и уязвимости тканей	Оценка исходного риска [12,13,16]
Кислородная нестабильность	Чередование гипоксии и гипероксии, колебания SpO ₂ и FiO ₂	Поддержание целевого диапазона сатурации [5,7]
Длительная ИВЛ/СРАР	Дыхательная недостаточность и длительное кислородное воздействие	Более внимательное офтальмологическое наблюдение [11,24]
Бронхолегочная дисплазия	Воспаление, оксидативный стресс, нарушение ангиогенеза	Маркер осложненного неонатального течения [24]
Сепсис	Системное воспаление, эндотелиальное повреждение	Профилактика инфекций и контроль риска РН [26]
Анемия и гемотрансфузии	Оксидативная нагрузка, изменение доставки кислорода	Взвешенная трансфузионная тактика [29]
Некротизирующий энтероколит	Воспаление, ишемия, нутритивная нестабильность	Контроль питания и общего состояния [17,26]
Слабая прибавка массы	Дефицит IGF-1, замедленный рост сосудов	Динамическая оценка питания и роста [6,14,17,19]

Скрининг и междисциплинарное ведение

Скрининг РН должен быть частью стандартной маршрутизации недоношенного ребёнка. Срок первого осмотра определяется гестационным и постнатальным возрастом, а интервалы последующего наблюдения – зоной и стадией РН, наличием plus disease (выраженной дилатации и извитости сосудов заднего полюса), pre-plus disease (изменений, еще не достигающих критериев plus disease), а также признаков агрессивного течения. Третья редакция Международной классификации ретинопатии недоношенных (ICROP3) унифицирует описание локализации, стадии и активности заболевания [8,12,27].

Поздняя диагностика тяжёлых форм часто связана с организационными сбоями: задержкой первичного осмотра, отсутствием даты следующего визита, переводом или выпиской без офтальмологического плана и недостаточным информированием родителей [8,12,27].

В стационаре неонатолог контролирует респираторную поддержку, кислородный режим, профилактику инфекций, анемию, трансфузионную тактику и питание. Офтальмолог, в свою очередь, определяет зону, стадию и активность РН, и показания к лечению. После выписки педиатр наблюдает рост, питание, анемию и развитие ребенка, контролирует сроки повторных офтальмологических осмотров [8,12,15,27,28].

Профилактика и раннее прогнозирование

Профилактика тяжёлых форм начинается с предупреждения преждевременных родов, ведения беременности высокого риска и маршрутизации женщины в учреждение, где возможно выхаживание глубоко недоношенного ребенка [28]. После рождения основными направлениями являются стабилизация дыхания, контролируемая кислородотерапия, профилактика сепсиса, рациональная трансфузионная тера-

пия, полноценное питание и оценка постнатального роста.

Модели, основанные на динамике массы тела и темпах роста в первые недели жизни, могут помочь выделять детей с высоким риском прогрессирования, однако они дополняют, а не заменяют стандартный офтальмологический скрининг и требуют локальной валидации [6,17].

Исследования Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) и Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) определили подходы к лечению пороговой и препороговой РН высокого риска [9,10]. Ингибиторы VEGF расширили возможности терапии тяжёлых форм, но требуют длительного наблюдения из-за риска реактивации и сохраняющихся вопросов системной безопасности [18,20,22,23].

Действующие критерии скрининга не всегда позволяют заранее определить переход РН в тяжёлую стадию. Перспективным направлением остается поиск биомаркеров ангиогенеза, воспаления и нутритивного статуса, включая VEGF, IGF-1, FGF, цитокины и молекулярно-генетические маркеры. Для клинического применения необходимо определить оптимальные сроки оценки, прогностическую точность и связь с офтальмологическими исходами [1,4,21].

ВЫВОДЫ

1. Ретинопатия недоношенных является мультифакторным осложнением глубокой недоношенности, в развитии которого сочетаются незрелость сетчатки, нарушение ангиогенеза, воспалительный ответ и особенности раннего неонатального периода.

2. Риск прогрессирования определяется не только гестационным возрастом и массой тела при рождении, но и нестабильной оксигенацией, длительной респираторной поддержкой, сепсисом, бронхолегочной дисплазией, анемией, гемотрансфузиями, НЭК,

нутритивной недостаточностью и замедленным ростом.

3. Контроль кислородотерапии должен обеспечивать стабильный безопасный диапазон сатурации и предупреждение как гипоксемии, так и гипероксии.

4. Снижение частоты тяжёлых зрительных исходов требует своевременного скрининга, чёткой маршрутизации и преемственного наблюдения после выписки.

5. Перспективны комплексные модели риска, объединяющие перинатальные данные, особенности интенсивной терапии, нутритивный статус, биомаркеры ангиогенеза и результаты офтальмологического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лямина С.В., Комова О.Ю., Гаврилова Н.А., Малышев И.Ю. Клеточные и молекулярные механизмы патогенеза неоваскуляризации сетчатки // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015. No. 9. С. 288-292.
2. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Ретинопатия недоношенных // *Офтальмология. Национальное руководство* / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 580-591.
3. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Ретинопатия недоношенных / под ред. В.В. Нероева, Л.А. Катаргиной. М.: ИКАР; 2020. 222 с.
4. Almutairi M., Ayad M., Al Omran A.J., Baridwan K.S., Qasim H.M., Aljahdali T.S., et al. Biomarkers in retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis // *Front Pediatr*. 2024. Vol. 12. 1371776. doi:10.3389/fped.2024.1371776.
5. Askie L.M., Darlow B.A., Finer N., et al. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration // *JAMA*. 2018. Vol. 319, No. 21. P. 2190-2201. doi:10.1001/jama.2018.5725.
6. Athikarissamy S., Desai S., Patole S., Rao S., Simmer K., Lam G.C. The Use of Postnatal Weight Gain Algorithms to Predict Severe or Type 1 Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Netw Open*. 2021. Vol. 4, No. 11. e2135879. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.35879.
7. Carlo W.A., Finer N.N., Walsh M.C., et al. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362, No. 21. P. 1959-1969. doi:10.1056/NEJMoa0911781.
8. Chiang M.F., Quinn G.E., Fielder A.R., Ostmo S.R., Chan R.V.P., Berrocal A., et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition // *Ophthalmology*. 2021. Vol. 128, No. 10. P. e51-e68. doi:10.1016/j.ophtha.2021.05.031.
9. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results // *Arch Ophthalmol*. 1988. Vol. 106, No. 4. P. 471-479.
10. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial // *Arch Ophthalmol*. 2003. Vol. 121, No. 12. P. 1684-1694.
11. Fevereiro-Martins M., Marques-Neves C., Guimarães H., et al. Retinopathy of prematurity: A review of pathophysiology and signaling pathways // *Surv Ophthalmol*. 2023. Vol. 68, No. 2. P. 175-210. doi:10.1016/j.survophthal.2022.11.006.
12. Fierston W.M. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity // *Pediatrics*. 2018. Vol. 142, No. 6. e20183061. doi:10.1542/peds.2018-3061.
13. García H., Villasís-Keever M.A., Zavala-Vargas G., Bravo-Ortiz J.C., Pérez-Méndez A., Escamilla-Núñez A. Global Prevalence and Severity of Retinopathy of Prematurity over the Last Four Decades (1985-2021): A Systematic Review and Meta-Analysis // *Arch Med Res*. 2024. Vol. 55, No. 2. Article 102967. doi:10.1016/j.arcmed.2024.102967.
14. Hård A.L., Smith L.E.H., Hellström A. Nutrition, insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity // *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013. Vol. 18, No. 3. P. 136-142. doi:10.1016/j.siny.2013.01.006.
15. Hartnett M.E. Pathophysiology of Retinopathy of Prematurity // *Annu Rev Vis Sci*. 2023. Vol. 9. P. 39-70. doi:10.1146/annurev-vision-093022-021420.
16. Hellström A., Smith L.E.H., Dammann O. Retinopathy of prematurity // *Lancet*. 2013. Vol. 382, No. 9902. P. 1445-1457. doi:10.1016/S0140-6736(13)60178-6.
17. Hellström A., Kermorvant-Duchemin E., Johnson M., Sáenz de Pipaón M., Smith L.E.H., Hård A.L., et al. Nutritional interventions to prevent retinopathy of prematurity // *Pediatr Res*. 2024. Vol. 96, No. 4. P. 905-911. doi:10.1038/s41390-024-03208-1.
18. Hong E.H., Shin Y.U., Cho H. Retinopathy of prematurity: a review of epidemiology and current treatment strategies // *Clin Exp Pediatr*. 2022. Vol. 65, No. 3. P. 115-126. doi:10.3345/cep.2021.00773.
19. Jensen A.K., Ying G.S., Huang J., Quinn G.E., Binenbaum G. Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I and Retinopathy of Prematurity // *Retina*. 2017. Vol. 37, No. 5. P. 867-872. doi:10.1097/IAE.0000000000001247.
20. Mintz-Hittner H.A., Kennedy K.A., Chuang A.Z.; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364, No. 7. P. 603-615. doi:10.1056/NEJMoa1007374.
21. Modrzejewska M., Zdanowska K., Grzybowski A. The Role of HIF-1 α in Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Literature // *J Clin Med*. 2024.

- Vol. 13, No. 14. 4034. doi:10.3390/jcm13144034.
22. Sankar M.J., Sankar J., Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor drugs for treatment of retinopathy of prematurity // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. CD009734. doi:10.1002/14651858.CD009734.pub3.
23. Stahl A., Lepore D., Fielder A., Fleck B., Reynolds J.D., Chiang M.F., Li J., Liew M., Maier R., Zhu Q., Marlow N. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial // *Lancet*. 2019. Vol. 394. P. 1551-1559. doi:10.1016/S0140-6736(19)31344-3.
24. Stark A., Dammann C., Nielsen H.C., Volpe M.V. A Pathogenic Relationship of Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity? // *Front Pediatr*. 2018. Vol. 6. Article 125. doi:10.3389/fped.2018.00125.
25. Wang S., et al. Global, regional and national burden of retinopathy of prematurity in childhood and adolescence: a spatiotemporal analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019 // *BMJ Paediatr Open*. 2024. Vol. 8. e002267. doi:10.1136/bmjpo-2023-002267.
26. Wang X., Tang K., Chen L., Cheng S., Xu H. Association between sepsis and retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9, No. 5. e025440. doi:10.1136/bmjopen-2018-025440.
27. Wilkinson A.R., Adams G.G.W., Fleck B.W., Nieto-Hernandez R. UK screening and treatment of retinopathy of prematurity: Updated 2022 Guidelines // *Early Hum Dev*. 2023. Vol. 177-178. 105715. doi:10.1016/j.earlhumdev. 2023.105715.
28. World Health Organization. WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant. Geneva: WHO; 2022.
29. Zhu Z., Hua X., Yu Y., Zhu P., Hong K., Ke Y. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, No. 6. e0234266. doi:10.1371/journal.pone.0234266.
-