

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109227>

# Аntenатальные факторы риска ретинопатии недоношенных (обзор литературы)

С.И. Макогон<sup>1,2</sup>, Н.В. Горбачева<sup>1,2</sup>, Ю.С. Хлопкова<sup>2</sup><sup>1</sup> Алтайская краевая офтальмологическая больница, Барнаул, Российская Федерация<sup>2</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

В обзоре литературы представлены антенатальные факторы риска развития ретинопатии недоношенных (РН). Несмотря на достижения в области антенатальных и неонатальных терапевтических вмешательств, скрининга и последующего наблюдения, РН остаётся потенциально угрожающей зрению ретинопатией, требующей тщательного наблюдения и своевременного вмешательства для предотвращения прогрессирования неблагоприятных нарушений зрения или слепоты. Известно, что РН является многофакторным заболеванием. Основными факторами риска являются низкий гестационный возраст и низкая масса тела при рождении. Последние экспериментальные и клинические данные подтверждают гипотезу о том, что многочисленные антенатальные факторы вовлечены в этиологию и прогрессирование РН. К таким факторам относят возраст матери, заболевания матери, различные патологические состояния организма матери, связанные с беременностью, использование лекарственных препаратов для коррекции этих состояний, воспалительные процессы. Роль их неоднозначна и зачастую противоречива. Физиология матери и плаценты может значимым образом влиять на риск развития РН у недоношенных детей. Плацента является связующим звеном между организмом матери и плода, функционирует для обмена питательными веществами и кислородом между матерью и младенцем. Любые патологические изменения в организме матери влекут за собой изменения плаценты, и это непосредственно отражается на организме плода. Принято считать, что резкая потеря плацентарной поддержки вредна для развития младенцев в ближайшем постнатальном периоде. Необходимо помнить об этих факторах для оценки возможного развития РН, прогнозирования и профилактики слабовидения у ребёнка.

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных; антенатальные факторы риска; гипертензия при беременности; сахарный диабет при беременности; хориоамнионит; обзор.

## Как цитировать:

Макогон С.И., Горбачева Н.В., Хлопкова Ю.С. Антенатальные факторы риска ретинопатии недоношенных // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2022. Т.17. №4. С. 49–59. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109227>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109227>

# Antenatal risk factors for retinopathy of premature

Svetlana I. Makogon<sup>1,2</sup>, Natalya V. Gorbacheva<sup>1,2</sup>, Yulia S. Khlopkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Altai Regional Ophthalmological Hospital, Barnaul, Russian Federation

<sup>2</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

## ABSTRACT

This literature review presents the antenatal risk factors for the development of retinopathy of prematurity (ROP). Despite advances in antenatal and neonatal therapeutic interventions, screening, and follow-up, ROP remains a potentially vision-threatening retinopathy that requires careful monitoring and timely intervention to prevent the progression of adverse visual impairment or blindness. ROP is a multifactorial disease. The main risk factors are low gestational age and low birth weight. Recent experimental and clinical data support the hypothesis that multiple antenatal factors are involved in the etiology and progression of ROP. These factors include the age of the mother, maternal diseases, pregnancy-associated maternal pathologies, use of drugs to correct these conditions, and inflammatory process. Their roles are ambiguous and often contradictory. The physiology of the mother and placenta can significantly influence the risk of ROP development in preterm infants. The placenta connects the mother's body and the fetus, and it functions in the exchange of nutrients and oxygen between the mother and the fetus. Therefore, any pathological changes in the mother's body entail changes in the placenta, which this directly affects the fetus. A sudden loss of placental support is detrimental to the development of infants in the immediate postnatal period. Thus, these factors should be taken into account when assessing the risk of ROP development to predict and prevent poor vision in children.

**Keywords:** retinopathy of prematurity; antenatal risk factors; hypertension and diabetes during pregnancy; chorioamnionitis; review.

## To cite this article:

Makogon SI, Gorbacheva NV, Khlopkova YuS. Antenatal risk factors for retinopathy of prematurity. *Russian pediatric ophthalmology*. 2022;17(4):49–59. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109227>

Received: 07.07.2022

Accepted: 19.10.2022

Published: 22.12.2022

Ретинопатия недоношенных (РН) — это вазопролиферативное заболевание сетчатки, которое развивается у недоношенных детей и остаётся ведущей причиной детской слепоты во всём мире. Многочисленные исследования выявили неонатальные факторы риска развития РН, включающие низкий гестационный возраст и низкую массу тела при рождении, длительное воздействие кислорода, сепсис, внутрижелудочковое кровоизлияние, переливание крови и другие [1–4]. Основными общепризнанными критериями для выявления детей, нуждающихся в скрининге РН, являются масса тела при рождении и гестационный возраст новорождённого. Современные российские клинические рекомендации предусматривают проведение обязательного осмотра врачом-офтальмологом всех недоношенных детей, рождённых при сроке беременности до 35 недель и/или с массой тела менее 2000 г [5]. РН остаётся потенциально угрожающей зрению ретинопатией, требующей тщательного наблюдения и своевременного вмешательства для предотвращения прогрессирования неблагоприятных нарушений зрения или слепоты [6, 7].

На развитие РН могут оказывать влияние различные факторы, происходящие до беременности, во время беременности и после родов [8]. Плацента является связующим звеном между организмом матери и плода, предназначена для обмена питательными веществами и кислородом между матерью и младенцем. Плацента занимает стратегическое положение на стыке плода и матери, отражая проблемы, как матери, так и плода [9]. Физиология матери и плаценты может значимым образом влиять на риск развития РН у недоношенных детей. Принято считать, что резкая потеря плацентарной поддержки вредна для развития младенцев в ближайшем постнатальном периоде [10]. Все больше доказательств указывает на то, что дисфункция плаценты в антенатальный период является важным фактором риска преждевременных родов и/или плохих результатов развития нервной системы в дальнейшей жизни новорождённых младенцев [11, 12]. Понимание материнских и плацентарных факторов поддержки плода, утраченных во время преждевременных родов, может дать представление о новых механизмах заболеваний раннего возраста, что позволит лучше предотвращать возможную патологию органа зрения.

Известны исследования о влиянии патобиологии плаценты на послеродовые заболевания недоношенных детей, включая бронхолёгочную дисплазию, а также на нейрокогнитивное и нейроваскулярное развитие [13–15]. Кроме того, уровень воспаления и содержание белка нейротрофина у недоношенных детей при рождении, который, как полагают, опосредуется внутриутробно плацентой, связан с объёмом мозга и когнитивными способностями [16]. Есть данные о связи повышенного уровня воспалительных белков в системном кровообращении недоношенных детей при рождении с повышенным

риском развития РН, а также связи пониженного риска РН с более высоким уровнем ангиогенных и нейротрофических факторов [17]. Установлено, что плацента в ряде случаев неспособна обеспечить плод всем необходимым для его развития, в том числе достаточным количеством IGF-1 (инсулиновый фактор роста 1), низкий уровень которого может привести к развитию РН у недоношенных детей [18]. Таким образом, существуют доказательства потенциальной роли материнской и плацентарной патофизиологии в патогенезе РН.

Изучение влияния физиологии и патофизиологии матери/плаценты на недоношенных детей может обеспечить ценную основу для понимания риска РН и патологических механизмов. Рассмотрение факторов риска развития и прогрессирования РН может расширить понимание потенциальных терапевтических подходов.

Имеются данные, подтверждающие, что патология плаценты, связанная с преждевременными родами, особенно с внутриутробной инфекцией, такими как хронический или острый хориоамнионит, как правило, тесно связана с повышенным риском РН [19, 20]. Предлагаем к рассмотрению различные материнские факторы риска РН.

### Возраст матери

Изучение зависимости частоты развития РН и возраста матери показало противоречивые результаты. Так, было обнаружено, что новорождённые с РН рождались у значительно более молодых матерей ( $26,5 \pm 4,0$  года против  $29,0 \pm 5,4$  года,  $p < 0,001$ ) и чаще имели более низкий гестационный возраст при рождении, по сравнению с теми, у кого не было ретинопатии (25% против 11%;  $p < 0,001$ ) [6]. Кроме этого, известны исследования, показывающие увеличение частоты РН с увеличением возраста матери [21] и снижение заболеваемости с увеличением возраста матери [22]. В то же время известны работы, не выявившие никакой связи с материнским возрастом, например, в большом когортном исследовании [23].

### Курение матери

Курение матери во время беременности является фактором риска преждевременных родов и определяющим фактором неблагоприятного неонатального исхода [24, 25]. Учёные отмечают, что у детей, подвергшихся воздействию никотина, наблюдалась задержка внутриутробного развития ( $p < 0,01$ ), низкий вес при рождении ( $p < 0,01$ ), что увеличило частоту и тяжесть РН [26]. У детей с экстремально низкой массой тела при рождении высок риск развития тяжёлой формы РН (3–5 стадий), что может привести к слепоте [5].

Однофакторный анализ установленных факторов риска выявил более высокий процент курящих матерей (17%) в группе детей, у которых развилась тяжёлая РН, по сравнению с группой детей, у которых не развилась тяжёлая РН (7%). Распределение частоты стадий РН различалось

у младенцев, которые подвергались или не подвергались воздействию сигаретного дыма во время беременности. Так, ретинопатия 3–5 стадий развилась у 22% детей, рождённых у курящих матерей, и у 10% детей, рождённых некурящими матерями ( $p=0,0115$ ) [27].

Крупномасштабное исследование немецких учёных показало, что курение матери было связано с задержкой внутриутробного развития и развитием РН [26]. В большинстве этих исследований не изучалось количество выкуренных сигарет, что может быть важным фактором для рассмотрения в будущих исследованиях.

### Использование лекарственных препаратов во время беременности

Женщина во время беременности по показаниям может принимать различные группы препаратов. Известны работы, в которых показана связь между приёмом матерью бета-адреноблокаторов [28] и антигистаминных препаратов на поздних сроках беременности [29] и развитием РН. Однако популяционное исследование шведских учёных не выявило никакой связи между приёмом лекарств во время беременности и РН [30].

У детей, рождённых женщинами, принимавшими аспирин во время беременности, был несколько более высокий процент РН 3–5 стадий (43%), плюс болезни (21%), а также предпороговой/пороговой (24%) РН, чем у тех, чья мать не принимала аспирин (28%, 10% и 14%, соответственно) [31].

Для предотвращения респираторного дистресс-синдрома и смерти недоношенных новорождённых всё чаще используются пренатальные стероиды [32]. Считается, что пренатальные стероиды способствуют созреванию лёгких плода, приводят к снижению потребности в искусственной вентиляции лёгких и дополнительном кислороде [32]. Однако связь между пренатальным использованием стероидов и развитием РН является спорной. В ряде исследований показано, что пренатальное применение стероидов снижало частоту тяжёлых стадий РН [33] или не влияло на развитие тяжёлых стадий заболевания [34]. В исследовании J.W. Chang отмечена корреляция пренатального использования стероидов с более высокой частотой развития РН, но не была выявлена связь с прогрессированием РН [32]. Метаанализ пренатального введения стероидов выявил снижение риска возникновения РН на 18% и снижение прогрессирования до тяжёлой стадии заболевания на 42% [35].

A.Y. Vas et al. сообщили об увеличении частоты РН в группе матерей, которые не получали антенатальные стероиды [1]. Предполагают, что стероидные препараты могут улучшить системное кровообращение и ангиогенез, играя ключевую роль в созревании церебральной сосудистой сети [36]. Y. Sasaki et al. установили, что антенатальные стероиды снижают риск смертности у крайне недоношенных детей, а также риск развития любой стадии РН [37]. Ещё одна группа учёных подтвердила, что полный

курс антенатальной терапии кортикостероидами ассоциировался с более низкой частотой каждой характеристики РН [31]. Проспективное когортное исследование 117 941 ребёнка показало, что дети, получавшие антенатальные кортикостероиды, имели более низкие показатели тяжёлой формы РН или смерти по сравнению с не получавшими кортикостероиды детьми на всех сроках беременности [38].

По данным L.W. Doyle et al., послеродовое использование стероидов связано со значительными побочными эффектами, и его эффективность в предотвращении РН является спорной [39]. Действительно, в проведённом метаанализе показано, что введение стероидов после первой послеродовой недели связано со значительным увеличением (на 38%) частоты возникновения тяжёлой формы РН [40]. По данным A.I. Dai et al., 73,6% матерей недоношенных детей с РН имели дефицит железа, в то время как остальные 26,4% матерей не имели его дефицита. Дети, рождённые от матерей с железodefицитной анемией со сниженным уровнем гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа и ферритина, были более склонны к развитию РН. С целью предупреждения патологии авторы рекомендуют терапию добавками железа во время беременности для снижения риска развития ретинопатии недоношенных [41].

В ряде работ показано, что переливание крови во время беременности влияло на развитие РН. Переливание крови повышает уровень гемоглобина у взрослых и увеличение концентрации железа в сыворотке крови у недоношенных детей. Поскольку взрослый гемоглобин имеет более низкое сродство к кислороду, чем фетальный гемоглобин, повышенный транспорт кислорода взрослым гемоглобином увеличивает доставку кислорода к развивающейся сетчатке, что может замедлить ангиогенез. Кроме того, повышенные концентрации железа в сыворотке крови могут вызвать образование свободных радикалов. Обе ситуации могут индуцировать развитие или прогрессирование РН [42]. В исследовании J.W. Chang показано, что переливание крови не было связано с частотой развития РН, но влияло на прогрессирование РН [32].

### Гипертензия в период беременности

Гипертонические расстройства присутствуют в 3–10% всех беременностей [43]. Управляемая гестационная или хроническая гипертензия может прогрессировать до преэклампсии [44] или до более тяжёлых осложнений, таких как эклампсия, отслойка плаценты.

Вопрос о том, как гестационные гипертензивные расстройства влияют на РН, является спорным. Большинство дискуссий посвящено уровню материнских проангиогенных факторов (VEGF), которым подвергаются младенцы, рождённые от матерей с гестационными гипертензивными расстройствами [45, 46]. A.V. Kulkarni et al. выявили, что в сыворотке крови пуповины женщин с гипертензивными расстройствами отмечается более низкий уровень

фактора роста эндотелия сосудов в плазме и плацентарном факторе роста (PIGF) с более высокими уровнями VEGF [47]. Важную роль играет растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (s-flt1), которая является вариантом рецептора фактора роста эндотелия сосудов. Повышенный уровень s-flt-1 у матери может повлиять на развитие младенца, включая развитие сосудов сетчатки, если s-flt-1 попадёт в кровоток плода в эффективной концентрации. Более низкие концентрации s-flt-1 также могут оказывать более глубокое воздействие на сосуды сетчатки, особенно у недоношенных детей [46]. При проведении систематического обзора и мета-анализа авторы сообщили об отсутствии связи гестационного гипертензивного расстройства и РН (нескорректированный OR: 0.89;  $p=0.38$ ; скорректированный OR: 1.35;  $p=0.18$ ) [48]. Несоблюдение единого подхода в ведении протокола исследования, включении различных возможных факторов риска, может объяснить полученные противоречивые результаты.

### Сахарный диабет матери

Поскольку и РН, и сахарный диабет являются сосудистыми заболеваниями, существуют некоторые общие черты между этими заболеваниями. Кроме того, сахарный диабет является фактором риска преждевременных родов, а недоношенность является ведущей причиной неонатальной заболеваемости, включая развитие РН. Это говорит о том, что сахарный диабет матери может оказывать как прямое, так и косвенное влияние на развитие РН.

Z.O. Tunaу и его коллеги, изучив взаимосвязь между диабетом матери и РН у детей с массой тела при рождении более 1500 г, обнаружили 25-кратное и 6-кратное увеличение риска РН и РН 1 типа, соответственно, у детей, матери которых болели диабетом [49]. Сила зависимости в этом исследовании была выше при РН и тяжёлой РН. В другой своей работе эти же авторы отметили повышение риска по сравнению с РН I-й стадии до 1,49 при РН 2-й стадии и до 2,59 при 3–4 стадиях РН [49]. Результаты многофакторного анализа показали наличие статистически значимой положительной зависимости между диабетом матери и тяжёлой формой РН. По существу, вероятность того, что у ребёнка с тяжёлой формой РН мать болеет диабетом в 3,5 раза выше, чем мать без диабета (OR: 3,47 [95% ДИ: 1,51–7,96];  $p < 0,01$ ) [50].

В национальном совместном исследовании Patent Ductus Arteriosus изучались дети с массой тела при рождении более 1750 г. При этом наблюдалось увеличение частоты РН на 8,5% среди детей от матерей с диабетом по сравнению с детьми, рождёнными от матерей без диабета [29].

Однако V. Rehan et al. при проведении двойного когортного исследования младенцев с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г) в Канаде не обнаружили связи между тяжёлой РН или РН любой стадии и материнским диабетом [51]. Израильское проспективное исследование недоношенных детей с очень низкой

массой тела и гестационным возрастом от 24 до 33 недель при рождении показало, что дети матерей-диабетиков не имеют повышенного риска развития 3 и 4 стадий РН [52]. Вариабельность исходных характеристик исследуемой группы, дизайна исследования, периода исследования и гликемического контроля может объяснить различия в результатах этих исследований.

### Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО)

Противоречивые данные были опубликованы о преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) как факторе риска развития РН. В ряде работ показано, что ПРПО может оказывать защитное действие, предоставляя время для введения стероидов и антибиотиков до родов [31, 53]. В исследовании N. Badeeb et al., напротив, ПРПО не оказывал защитного действия и не повышал риск РН [8]. С другой стороны, в исследовании R. Ozdemir et al. установлено, что матери с ПРПО более 18 часов имели повышенный риск рождения детей с тяжёлой РН, но это было связано с инфекцией и воспалением, развивающимися во время этой фазы [54]. Между тем, G. Holmström et al. сообщили о незначительной взаимосвязи между ПРПО и ретинопатией недоношенных [30]. Эти противоречивые результаты могут быть объяснены различными исходными показателями, небольшим размером выборки и различными смешивающими факторами, скорректированными в этих исследованиях.

### Хориоамнионит (воспаление плодных оболочек)

В ряде исследований оценивалась взаимосвязь между материнской, плацентарной инфекцией/воспалением и РН [54–56]. В некоторых публикациях сообщалось о положительной зависимости хориоамнионита с возникновением и прогрессированием РН. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины IL-1, IL-6 и IL-8, может быть индуцирована в мозге плода материнской внутриутробной инфекцией/воспалением, подтверждённой в первые 72 часа жизни, и может привести к развитию тяжёлой РН [57]. Недостаток инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) в результате перинатального воспаления, имеющий решающее значение для нормального развития сосудистой сети сетчатки [58], может указывать на отсутствие сосудистого роста и развитие в последующем пролиферативного процесса [59].

В расширенном исследовании E. Villamor-Martinez et al. (50 гистологических образцов и 38 956 младенцев) установлена значительная положительная связь между гистологическим хориоамнионитом и всеми стадиями РН. С тяжёлой РН была значимой связь как клинического, так и гистологического хориоамнионита [60].

Хориоамнионит не всегда приводит к распространению воспалительного процесса на организм плода [61]. Гистологическим аналогом синдрома воспалительного

ответа плода считается фунизит — воспаление соединительной ткани пуповины, возникающее при хориоамнионите [61, 62]. В исследовании E. Villamor-Martinez et al. показано, что наличие фунизита увеличивало риск развития РН по сравнению с хориоамнионитом при отсутствии фунизита [60]. Эти данные подтверждают роль воспалительного ответа плода как этиопатогенного фактора для РН. Кроме того, у младенцев с фунизитом также наблюдался значительно более низкий гестационный возраст при рождении по сравнению с младенцами с хориоамнионитом без фунизита. Применённый авторами метарегрессивный статистический метод показал, что наличие фунизита с учётом гестационного возраста и массы тела при рождении значительно коррелировало с более высоким риском РН в группе, подвергшейся воздействию хориоамнионита [60]. Можно предположить, что влияние фунизита на РН связано с механизмами, которые включают воспаление плода, а также с механизмами, которые индуцируют более ранние роды. Имеются клинические данные о том, что механизмы инфекции/воспаления в основном связаны с так называемой задней агрессивной РН [63, 64].

Материнское системное воспаление может участвовать в генезе РН, поэтому клинические стратегии для предотвращения развития РН, возможно, должны начинаться во время беременности [65].

### Способ родоразрешения

Связь между способом родоразрешения и РН также остаётся достаточно спорной. P. Manzoni et al. сообщили о положительной взаимосвязи между развитием пороговой РН и родоразрешением через естественные родовые пути, объясняя это риском гипоксии во время родов [66]. С другой стороны, G. Holmström et al. не определили значимой связи между РН и родами [30]. N. Badeeb et al., проведя однофакторный анализ, показали, что дети, рождённые через естественные родовые пути, более склонны к развитию любой стадии РН [8]. При этом показатели оксигенации, оценка по шкале Апгар, проведение реанимационных мероприятий при рождении и наличие неонатальной заболеваемости были одинаковыми у младенцев, рождённых с использованием разных способов

родоразрешения [8]. Тем не менее, у младенцев, рождённых через естественные родовые пути, был обнаружен более низкий общий возраст по сравнению с детьми, рождёнными с помощью кесарева сечения. Поскольку более низкий общий возраст является фактором риска развития РН, то роды через естественные родовые пути рассматривались в качестве фактора риска [1]. По мнению авторов, установленная связь между естественными родами и РН может быть скорее относительной взаимосвязью, а не причинно-следственной связью. Хотя кесарево сечение может увеличить риск сопутствующих заболеваний у матери, считается, что этот способ родоразрешения снижает частоту сопутствующих заболеваний у новорождённых, особенно у детей, рождённых от 23 до 27 недель гестационного возраста [66, 67].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на противоречивые результаты исследований и гетерогенность исходных характеристик, можно предположить, что антенатальные факторы риска играют значительную роль в развитии ретинопатии недоношенных. Такие факторы риска нельзя исключать при мониторинге здоровья матери и родившегося младенца. Понимание этих факторов имеет значение для разработки прогностических моделей и получения информации о патофизиологии заболеваний недоношенных детей.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bas A.Y., Demirel N., Koc E., et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): A prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units // *Br J Ophthalmol*. 2018. Vol. 102, N 12. P. 1711–1716. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311789
2. Rao K.A., Purkayastha J., Hazarika M., et al. Analysis of prenatal and postnatal risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India // *Indian J Ophthalmol*. 2013. Vol. 61, N 11. P. 640–644. doi: 10.4103/0301-4738.119347
3. Yau G.S., Lee J.W., Tam V.T., et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in extremely preterm Chinese infants // *Medicine (Baltimore)*. 2014. Vol. 93, N 28. P. e314. doi: 10.1097/MD.0000000000000314
4. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Балацкая Н.В., и др. Изучение патогенеза ретинопатии недоношенных в оптимизации скрининга заболевания // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2021. Т. 2. № 16. С. 5–13. doi: 10.17816/rpoj70953
5. Ретинопатия недоношенных, активная фаза. Клинические рекомендации. Москва: МЗ РФ, 2017.

6. Reyes Z.S., Al-Mulaabed S.W., Bataclan F., et al. Retinopathy of prematurity: a review of incidence and risk factors from Oman versus other countries // *Oman J Ophthalmol.* 2017. Vol. 10, N 1. P. 26–32. doi: 10.4103/ojo.OJO\_234\_2014
7. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Профилактика слепоты и слабовидения у детей с ретинопатией недоношенных // *Вопросы современной педиатрии.* 2015. Т. 2, № 14. С. 265–270. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1296
8. Badeeb N., Raffa L., AhmedHussain H., et al. Retinopathy of prematurity in Saudi Arabia: Exploring maternal risk factors // *Taiwan J Ophthalmol.* 2021. Vol. 11, N 4. P. 359–366. doi: 10.4103/tjo.tjo\_72\_20
9. Perrone S., Toti P., Toti M.S., et al. Perinatal outcome and placental histological characteristics: A single-center study // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012. Vol. 25, Suppl. 1. P. 110–113. doi: 10.3109/14767058.2012.664344
10. Roescher A.M., Timmer A., Erwich J.J.H.M., Bos A.F. Placental Pathology, Perinatal Death, Neonatal Outcome, and Neurological Development: A Systematic Review // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 2. P. e89419. doi: 10.1371/journal.pone.0089419
11. Hodyl N.A., Aboustate N., Bianco-Miotto T., et al. Child neurodevelopmental outcomes following preterm and term birth: What can the placenta tell us? // *Placenta.* 2017. N 57. P. 79–86. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06.009
12. Redline R.W. Classification of placental lesions // *Am J Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 213, Suppl. 4. P. S21–S28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056
13. Cakir U., Yildiz D., Kahvecioglu D., et al. Placenta, secret witness of infant morbidities: the relationship between placental histology and outcome of the premature infant // *Turk Patoloji Derg.* 2019. Vol. 35, N 1. P. 28–35. doi: 10.5146/tjpath.2018.01443
14. Mestan K.K., Check J., Minturn L., et al. Placental pathologic changes of maternal vascular underperfusion in bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension // *Placenta.* 2014. Vol. 35, N 8. P. 570–574. doi: 10.1016/j.placenta.2014.05.003
15. Redline R.W. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment // *Am J Obstet Gynecol.* 2005. Vol. 192, N 2. P. 452–457. doi: 10.1016/j.ajog.2004.07.030
16. Kuban K.C.K., Jara H., O'Shea T.M., et al. ELGAN Study Investigators. Association of circulating proinflammatory and anti-inflammatory protein biomarkers in extremely preterm born children with subsequent brain magnetic resonance imaging volumes and cognitive function at age 10 years // *J Pediatr.* 2019. N 210. P. 81–90.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.03.018
17. Holm M., Morken T.S., Fichorova R.N., et al. ELGAN Study Neonatology and Ophthalmology Committees. Systemic inflammation-associated proteins and retinopathy of prematurity in infants born before the 28th week of gestation // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017. Vol. 58, N 14. P. 6419–6428. doi: 10.1167/iovs.17-21931
18. Leviton A., Allred E.N., Fichorova R.N., et al. ELGAN Study Investigators. Early postnatal IGF-1 and IGFBP-1 blood levels in extremely preterm infants: relationships with indicators of placental insufficiency and with systemic inflammation // *Am J Perinatol.* 2019. Vol. 36, N 14. P. 1442–1452. doi: 10.1055/s-0038-1677472
19. Ogunyemi D., Murillo M., Jackson U., et al. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003. Vol. 13, N 2. P. 102–109. doi: 10.1080/jmf.13.2.102.109
20. Moscuzza F., Belcari F., Nardini V., et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns // *Gynecol Endocrinol.* 2011. Vol. 27, N 5. P. 319–323. doi: 10.3109/09513590.2010.487619
21. Wu W.C., Ong F.S., Kuo J.Z., et al. Retinopathy of prematurity and maternal age // *Retina.* 2010. Vol. 30, N 2. P. 327–331. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181ba246f
22. Uchida A., Miwa M., Shinoda H., et al. Association of maternal age to development and progression of retinopathy of prematurity in infants of gestational age under 33 weeks // *J Ophthalmol.* 2014. N 2014. P. 187929. doi: 10.1155/2014/187929
23. Karkhaneh R., Mousavi S.Z., Riazi-Esfahani M., et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary eye hospital in Tehran // *Br J Ophthalmol.* 2008. Vol. 92, N 11. P. 1446–1449. doi: 10.1136/bjo.2008.145136
24. Hackshaw A., Rodeck C., Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls // *Hum Reprod Update.* 2011. Vol. 17, N 5. P. 589–604. doi: 10.1093/humupd/dmr022
25. Wagijo M.-A., Sheikh A., Duijts L., Been J.V. Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications // *Paediatr Respir Rev.* 2017. N 22. P. 3–10. doi: 10.1016/j.prrv.2015.09.002
26. Spiegler J., Jensen R., Segerer H., et al. Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants // *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2013. Vol. 217, N 6. P. 215–219. doi: 10.1055/s-0033-1361145
27. Hudalla H., Bruckner T., Pöschl J., et al. Maternal smoking as an independent risk factor for the development of severe retinopathy of prematurity in very preterm infants // *Eye (Lond).* 2021. Vol. 35, N 3. P. 799–804. doi: 10.1038/s41433-020-0963-4
28. Gallo J.E., Jacobson L., Broberger U. Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity // *Acta Paediatr.* 1993. Vol. 82, N 10. P. 829–834. doi: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb17621.x
29. Purohit D.M., Ellison R.C., Zierler S., et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants // *Pediatrics.* 1985. Vol. 76, N 3. P. 339–344.
30. Holmstrom G., Thomassen P., Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity — a population-based study // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996. Vol. 75, N 7. P. 628–635. doi: 10.3109/00016349609054687
31. Lee J.W., McElrath T., Chen M., et al. Pregnancy disorders appear to modify the risk for retinopathy of prematurity associated with neonatal hyperoxemia and bacteremia // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013. Vol. 26, N 8. P. 811–818. doi: 10.3109/14767058.2013.764407
32. Chang J.W. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, N 7. P. e0219934. doi: 10.1371/journal.pone.0219934
33. Higgins R.D., Mendelsohn A.L., DeFeo M.J., et al. Antenatal Dexamethasone and Decreased Severity of Retinopathy of Prematurity // *Arch Ophthalmol.* 1998. Vol. 116, N 5. P. 601. doi: 10.1001/archoph.116.5.601
34. Karna P., Muttineni J., Angell L., Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study // *BMC Pediatr.* 2015. Vol. 5, N 1. P. 18. doi: 10.1186/1471-2431-5-18
35. Yim C.L., Tam M., Chan H.L., et al. Association of antenatal steroid and risk of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis // *Br J Ophthalmol.* 2018. Vol. 102, N 10. P. 1336–1341. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311576

36. Vinukonda G., Dummula K., Malik S., et al. Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain // *Stroke*. 2010. Vol. 41, N 8. P. 1766–1773. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588400
37. Sasaki Y., Ikeda T., Nishimura K., et al. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500 g at Birth in Japan // *Neonatology*. 2014. Vol. 106, N 2. P. 81–86. doi: 10.1159/000358189
38. Gilbert C.E., Dawes L., Wise M., Darlow B.A. Obstetric strategies to reduce blindness from retinopathy of prematurity in infants born preterm // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019. Vol. 98, N 12. P. 1497–1499. doi: 10.1111/aogs.13684
39. Doyle L.W., Ehrenkranz R.A., Halliday H.L. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review // *Neonatology*. 2010. Vol. 98, N 3. P. 289–296. doi: 10.1159/000286210
40. Doyle L.W., Cheong J.L., Ehrenkranz R.A., Halliday H.L. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 10, N 10. P. CD001145. doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub4
41. Dai A.I., Demiryurek S., Aksoy S.N., et al. Maternal Iron Deficiency Anemia as a Risk Factor for the Development of Retinopathy of Prematurity // *Pediatr Neurol*. 2015. Vol. 53, N 2. P. 146–150. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.002
42. Hesse L., Eberl W., Schlaud M., Poets C.F. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity // *Eur J Pediatr*. 1997. Vol. 156, N 6. P. 465–470. doi: 10.1007/s004310050641
43. Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011. Vol. 25, N 4. P. 391–403. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006
44. Hamed H.O., Alsheeha M.A., Abu-Elhasan A.M., et al. Pregnancy outcomes of expectant management of stable mild to moderate chronic hypertension as compared with planned delivery // *Int J Gynecol Obstet*. 2014. Vol. 127, N 1. P. 15–20. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.04.010
45. Yau G.S.K., Lee J.W.Y., Tam V.T.Y., et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants // *Int Ophthalmol*. 2015. Vol. 35, N 3. P. 365–373. doi: 10.1007/s10792-014-9956-2
46. Zayed M.A., Uppal A., Hartnett M.E. New-onset maternal gestational hypertension and risk of retinopathy of prematurity // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010. Vol. 51, N 10. P. 4983–4988. doi: 10.1167/iovs.10-5283
47. Kulkarni A.V., Mehendale S.S., Yadav H.R., et al. Circulating angiogenic factors and their association with birth outcomes in preeclampsia // *Hypertens Res*. 2010. Vol. 33, N 6. P. 561–567. doi: 10.1038/hr.2010.31
48. Chan P.Y.L., Tang S.-M., Au S.C.L., et al. Association of Gestational Hypertensive Disorders with Retinopathy of prematurity: A Systematic Review and Meta-analysis // *Sci Rep*. 2016. N 6. P. 30732. doi: 10.1038/srep30732
49. Tunay Z.O., Ozdemir O., Acar D.E., et al. Maternal Diabetes as an independent risk factor for retinopathy of prematurity in infants with birth weight of 1500 g or more // *Am J Ophthalmol*. 2016. N 168. P. 201–206. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.022
50. Opara C.N., Akintorin M., Byrd A., et al. Maternal diabetes mellitus as an independent risk factor for clinically significant retinopathy of prematurity severity in neonates less than 1500 g // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N 8. P. e0236639. doi: 10.1371/journal.pone.0236639
51. Rehan V., Moddemann D., Casiro O. Outcome of very-low-birth-weight (<1,500 Grams) infants born to mothers with diabetes // *Clin Pediatr (Phila)*. 2002. Vol. 41, N 7. P. 481–491. doi: 10.1177/000992280204100705
52. Bental Y., Reichman B., Shiff Y., et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks' gestation) // *Pediatrics*. 2011. Vol. 128, N 4. P. e848–e855. doi: 10.1542/peds.2010-3443
53. Lynch A.M., Wagner B.D., Hodges J.K., et al. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity // *Am J Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 217, N 3. P. e1354–e1358. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.029
54. Ozdemir R., Sari F.N., Tunay Z.O., et al. The association between respiratory tract *Ureaplasma Urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants  $\leq 1250$  g // *Eye (Lond)*. 2012. Vol. 26, N 7. P. 992–996. doi: 10.1038/eye.2012.77
55. Sood B.G., Madan A., Saha S., et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity // *Pediatr Res*. 2010. Vol. 67, N 4. P. 394–400. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d01a36
56. Dammann O., Brinkhaus M.J., Bartels D.B., et al. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis // *Early Hum Dev*. 2009. Vol. 85, N 5. P. 325–329. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.12.010
57. Silveira R.C., Fortes Filho J.B., Procianny R.S. Assessment of the contribution of cytokine plasma levels to detect retinopathy of prematurity in very low birth weight infants // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011. Vol. 52, N 3. P. 1297–1301. doi: 10.1167/iovs.10-6279
58. Chen J., Smith L.E. Retinopathy of prematurity // *Angiogenesis*. 2007. Vol. 10, N 2. P. 133–140. doi: 10.1007/s10456-007-9066-0
59. Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M., et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001. Vol. 98, N 10. P. 5804–5808. doi: 10.1073/pnas.101113998
60. 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. Vol. 13, N 10. P. e0205838. doi: 10.1371/journal.pone.0205838
61. Revello R., Alcaide M.J., Dudzik D., et al. Differential amniotic fluid cytokine profile in women with chorioamnionitis with and without funisitis // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016. Vol. 29, N 13. P. 2161–2165. doi: 10.3109/14767058.2015.1077512
62. Gantert M., Been J.V., Gavilanes A.W., et al. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? // *J Perinatol*. 2010. Vol. 30, Suppl. P. S21–S30. doi: 10.1038/jp.2010.96
63. Lundgren P., Lundberg L., Hellgren G., et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity is associated with multiple infectious episodes and thrombocytopenia // *Neonatology*. 2017. Vol. 111, N 1. P. 79–85. doi: 10.1159/000448161
64. Ahn Y., Hong K., Yum H., et al. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity // *Eye (Lond)*. 2017. Vol. 31, N 6. P. 924–930. doi: 10.1038/eye.2017.18
65. Woo S.J., Park K.H., Jung H.J., et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011. Vol. 250, N 6. P. 915–923. doi: 10.1007/s00417-011-1648-2
66. Manzoni P., Farina D., Maestri A., et al. Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in pre-term ELBW neonates // *Acta Paediatr*. 2007. Vol. 96, N 2. P. 221–226. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00091.x

67. Holzer I., Lehner R., Ristl R., et al. Effect of delivery mode on neonatal outcome among preterm infants: An observational

study // *Wien Klin Wochenschr.* 2017. Vol. 129, N 17–18. P. 612–617. doi: 10.1007/s00508-016-1150-2

## REFERENCES

- Bas AY, Demirel N, Koc E, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): A prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1711–1716. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311789
- Rao KA, Purkayastha J, Hazarika M, et al. Analysis of prenatal and postnatal risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(11):640–644. doi: 10.4103/0301-4738.119347
- Yau GS, Lee JW, Tam VT, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in extremely preterm Chinese infants. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(28):e314. doi: 10.1097/MD.0000000000000314
- Katargina LA, Chesnokova NB, Balatskaya NV, et al. Role of studying the pathogenesis of retinopathy of prematurity in optimizing disease screening. *Russian Pediatric Ophthalmology.* 2021;16(2):5–13. (In Russ). doi: 10.17816/rpoj70953
- Retinopatiya nedonoshennykh, aktivnaya faza. Klinicheskie rekomendatsii.* Moscow: MZ RF; 2017. (In Russ).
- Reyes ZS, Al-Mulaabed SW, Bataclan F, et al. Retinopathy of prematurity: a review of incidence and risk factors from Oman versus other countries. *Oman J Ophthalmol.* 2017;10(1):26–32. doi: 10.4103/ojo.OJO\_234\_2014
- Neroev VV, Katargina LA, Kogoleva LV. The prevention of blindness and visual impairment in children with retinopathy of prematurity. *Current Pediatrics.* 2015;14(2):265–270. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v14i2.1296
- Badeeb N, Raffa L, AhmedHussain H, et al. Retinopathy of prematurity in Saudi Arabia: Exploring maternal risk factors. *Taiwan J Ophthalmol.* 2021;11(4):359–366. doi: 10.4103/tjo.tjo\_72\_20
- Perrone S, Toti P, Toti MS, et al. Perinatal outcome and placental histological characteristics: A single-center study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl.1):110–113. doi: 10.3109/14767058.2012.664344
- Roescher AM, Timmer A, Erwich JJHM, Bos AF. Placental Pathology, Perinatal Death, Neonatal Outcome, and Neurological Development: A Systematic Review. *PLoS One.* 2014;9(2):e89419. doi: 10.1371/journal.pone.0089419
- Hodyl NA, Aboustate N, Bianco-Miotto T, et al. Child neurodevelopmental outcomes following preterm and term birth: What can the placenta tell us? *Placenta.* 2017;57:79–86. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06.009
- Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S21–S28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056
- Cakir U, Yildiz D, Kahvecioglu D, et al. Placenta, secret witness of infant morbidities: the relationship between placental histology and outcome of the premature infant. *Turk Patoloji Derg.* 2019;35(1):28–35. doi: 10.5146/tjpath.2018.01443
- Mestan KK, Check J, Minturn L, et al. Placental pathologic changes of maternal vascular underperfusion in bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Placenta.* 2014;35(8):570–574. doi: 10.1016/j.placenta.2014.05.003
- Redline RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):452–457. doi: 10.1016/j.ajog.2004.07.030
- Kuban KCK, Jara H, O'Shea TM, et al. ELGAN Study Investigators. Association of circulating proinflammatory and anti-inflammatory protein biomarkers in extremely preterm born children with subsequent brain magnetic resonance imaging volumes and cognitive function at age 10 years. *J Pediatr.* 2019;210:81–90.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.03.018
- Holm M, Morken TS, Fichorova RN, et al. ELGAN Study Neonatology and Ophthalmology Committees. Systemic inflammation-associated proteins and retinopathy of prematurity in infants born before the 28th week of gestation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(14):6419–6428. doi: 10.1167/iiov.17-21931
- Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, et al. ELGAN Study Investigators. Early postnatal IGF-1 and IGFBP-1 blood levels in extremely preterm infants: relationships with indicators of placental insufficiency and with systemic inflammation. *Am J Perinatol.* 2019;36(14):1442–1452. doi: 10.1055/s-0038-1677472
- Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U, et al. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13(2):102–109. doi: 10.1080/jmf.13.2.102.109
- Moscuzza F, Belcarì F, Nardini V, et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(5):319–323. doi: 10.3109/09513590.2010.487619
- Wu WC, Ong FS, Kuo JZ, et al. Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina.* 2010;30(2):327–331. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181ba246f
- Uchida A, Miwa M, Shinoda H, et al. Association of maternal age to development and progression of retinopathy of prematurity in infants of gestational age under 33 weeks. *J Ophthalmol.* 2014;2014:187929. doi: 10.1155/2014/187929
- Karkhaneh R, Mousavi SZ, Riazi-Esfahani M, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary eye hospital in Tehran. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(11):1446–1449. doi: 10.1136/bjo.2008.145136
- Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):589–604. doi: 10.1093/humupd/dmr022
- Wagijo M-A, Sheikh A, Duijts L, Been JV. Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications. *Paediatr Respir Rev.* 2017;22:3–10. doi: 10.1016/j.prv.2015.09.002
- Spiegler J, Jensen R, Segerer H, et al. Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2013;217(6):215–219. doi: 10.1055/s-0033-1361145
- Hudalla H, Bruckner T, Pöschl J, et al. Maternal smoking as an independent risk factor for the development of severe retinopathy of prematurity in very preterm infants. *Eye (Lond).* 2021;35(3):799–804. doi: 10.1038/s41433-020-0963-4
- Gallo JE, Jacobson L, Broberger U. Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 1993;82(10):829–834. doi: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb17621.x

29. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatrics*. 1985;76(3):339–344.
30. Holmstrom G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity — a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75(7):628–635. doi: 10.3109/00016349609054687
31. Lee JW, McElrath T, Chen M, et al. Pregnancy disorders appear to modify the risk for retinopathy of prematurity associated with neonatal hyperoxemia and bacteremia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(8):811–818. doi: 10.3109/14767058.2013.764407
32. Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219934. doi: 10.1371/journal.pone.0219934
33. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, et al. Antenatal Dexamethasone and Decreased Severity of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):601. doi: 10.1001/archoph.116.5.601
34. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2015;5(1):18. doi: 10.1186/1471-2431-5-18
35. Yim CL, Tam M, Chan HL, et al. Association of antenatal steroid and risk of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(10):1336–1341. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311576
36. Vinukonda G, Dummula K, Malik S, et al. Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain. *Stroke*. 2010;41(8):1766–1773. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588400
37. Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, et al. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500 g at Birth in Japan. *Neonatology*. 2014;106(2):81–86. doi: 10.1159/000358189
38. Gilbert CE, Dawes L, Wise M, Darlow BA. Obstetric strategies to reduce blindness from retinopathy of prematurity in infants born preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1497–1499. doi: 10.1111/aogs.13684
39. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010;98(3):289–296. doi: 10.1159/000286210
40. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD001145. doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub4
41. Dai AI, Demiryürek S, Aksoy SN, et al. Maternal Iron Deficiency Anemia as a Risk Factor for the Development of Retinopathy of Prematurity. *Pediatr Neurol*. 2015;53(2):146–150. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.002
42. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1997;156(6):465–470. doi: 10.1007/s004310050641
43. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):391–403. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006
44. Hamed HO, Alsheeha MA, Abu-Elhasan AM, et al. Pregnancy outcomes of expectant management of stable mild to moderate chronic hypertension as compared with planned delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2014;127(1):15–20. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.04.010
45. Yau GSK, Lee JW, Tam VTY, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *Int Ophthalmol*. 2015;35(3):365–373. doi: 10.1007/s10792-014-9956-2
46. Zayed MA, Uppal A, Hartnett ME. New-onset maternal gestational hypertension and risk of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(10):4983–4988. doi: 10.1167/iovs.10-5283
47. Kulkarni AV, Mehendale SS, Yadav HR, et al. Circulating angiogenic factors and their association with birth outcomes in preeclampsia. *Hypertens Res*. 2010;33(6):561–567. doi: 10.1038/hr.2010.31
48. Chan PYL, Tang S-M, Au SCL, et al. Association of Gestational Hypertensive Disorders with Retinopathy of prematurity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:30732. doi: 10.1038/srep30732
49. Tunay ZO, Ozdemir O, Acar DE, et al. Maternal Diabetes as an independent risk factor for retinopathy of prematurity in infants with birth weight of 1500 g or more. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:201–206. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.022
50. Opara CN, Akintorin M, Byrd A, et al. Maternal diabetes mellitus as an independent risk factor for clinically significant retinopathy of prematurity severity in neonates less than 1500 g. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236639. doi: 10.1371/journal.pone.0236639
51. Rehan V, Moddemann D, Casiro O. Outcome of very-low-birth-weight (<1,500 Grams) infants born to mothers with diabetes. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(7):481–491. doi: 10.1177/000992280204100705
52. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks' gestation). *Pediatrics*. 2011;128(4):e848–e855. doi: 10.1542/peds.2010-3443
53. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK, et al. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):e1354–e1358. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.029
54. Ozdemir R, Sari FN, Tunay ZO, et al. The association between respiratory tract *Ureaplasma Urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants ≤1250 g. *Eye (Lond)*. 2012;26(7):992–996. doi: 10.1038/eye.2012.77
55. Sood BG, Madan A, Saha S, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2010;67(4):394–400. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d01a36
56. Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, et al. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev*. 2009;85(5):325–329. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.12.010
57. Silveira RC, Fortes Filho JB, Procianny RS. Assessment of the contribution of cytokine plasma levels to detect retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1297–1301. doi: 10.1167/iovs.10-6279
58. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10(2):133–140. doi: 10.1007/s10456-007-9066-0
59. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(10):5804–5808. doi: 10.1073/pnas.101113998
60. Villamor-Martinez E, Cavallaro G, Raffaelli G, et al. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205838. doi: 10.1371/journal.pone.0205838
61. Revello R, Alcaide MJ, Dudzik D, et al. Differential amniotic fluid cytokine profile in women with chorioamnionitis with and without

funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(13):2161–2165. doi: 10.3109/14767058.2015.1077512

62. Gantert M, Been JV, Gavilanes A, et al. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol.* 2010;30(Suppl):S21–S30. doi: 10.1038/jp.2010.96

63. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity is associated with multiple infectious episodes and thrombocytopenia. *Neonatology.* 2017;111(1):79–85. doi: 10.1159/000448161

64. Ahn Y, Hong K, Yum H, et al. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2017;31(6):924–930. doi: 10.1038/eye.2017.18

65. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;250(6):915–923. doi: 10.1007/s00417-011-1648-2

66. Manzoni P, Farina D, Maestri A, et al. Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in preterm ELBW neonates. *Acta Paediatr.* 2007;96(2):221–226. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00091.x

67. Holzer I, Lehner R, Ristl R, et al. Effect of delivery mode on neonatal outcome among preterm infants: An observational study. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(17–18):612–617. doi: 10.1007/s00508-016-1150-2

## ОБ АВТОРАХ

**\*Макогон Светлана Ивановна**, д.м.н.;

адрес: Россия, Барнаул, 656002, улица Советская, д. 8;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>;

eLibrary SPIN: 4809-7546; e-mail: [vvk\\_msi@mail.ru](mailto:vvk_msi@mail.ru)

**Горбачева Наталья Владимировна**, врач-офтальмолог;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5586-9796>

**Хлопкова Юлия Сергеевна**, врач-офтальмолог;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7615-2057>

## AUTHORS INFO

**\*Svetlana I. Makogon**, MD, Dr. Sci. (Med.);

address: 8 Sovetskaya street, 656002, Barnaul, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>;

eLibrary SPIN: 4809-7546; e-mail: [vvk\\_msi@mail.ru](mailto:vvk_msi@mail.ru)

**Natalya V. Gorbacheva**, MD, ophthalmologist;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5586-9796>

**Yulia S. Khlopkova**, MD, ophthalmologist;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7615-2057>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author