

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109228>

Презеклампсия как фактор риска развития ретинопатии недоношенных

С.И. Макогон.^{1,2}, Н.В. Горбачева^{1,2}, Ю.С. Хлопкова²¹ Алтайская краевая офтальмологическая больница, Барнаул, Российская Федерация² Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В обзоре литературы в качестве фактора риска развития и тяжести ретинопатии недоношенных (РН) рассматривается материнская презеклампсия. Презеклампсия — это осложнение, возникающее во второй половине беременности (после 20 недель), диагностируемое при появлении впервые артериальной гипертензии (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.), протеинурии ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), отеков (не всегда), полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности, в основе которых лежит дисфункция сосудистого эндотелия. РН остаётся потенциально угрожающим зрению состоянием, требующим тщательного наблюдения и своевременного вмешательства для предотвращения прогрессирования нарушений зрения или слепоты. Ретинопатия недоношенных первоначально проявляется задержкой физиологического развития сосудов сетчатки с последующей патологической вазопротиферацией и сильно коррелирует с крайней недоношенностью и плохим постнатальным ростом. В статье рассматриваются возможные механизмы влияния материнской презеклампсии на развитие и тяжесть РН у недоношенных детей. Особая роль в патогенезе заболевания отводится циркулирующим антиангиогенным факторам в презеклампитической материнской среде, которые могут влиять на развитие сосудов сетчатки плода и способствовать возникновению ретинопатии у недоношенных детей. Презеклампсия увеличивает риск и тяжесть преждевременных родов, что тесно связано с риском РН. Результаты исследований противоречивы. Одни авторы рассматривают презеклампсию как фактор риска развития РН, другие — не обнаруживают связи между этими процессами. Ряд авторов считает презеклампсию защитным фактором по отношению к РН. Презеклампсию необходимо учитывать наряду с другими факторами риска РН.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; презеклампсия; антиангиогенные факторы; фактор роста эндотелия сосудов, обзор.

Для цитирования:

Макогон С.И., Горбачева Н.В., Хлопкова Ю.С. Презеклампсия как фактор риска развития ретинопатии недоношенных // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2022. Т.17. №3. С. 39–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109228>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109228>

Preeclampsia as a risk factor for the development of retinopathy of premature

Svetlana I. Makogon^{1,2}, Natalya V. Gorbacheva^{1,2}, Yulia S. Khlopkova²

¹Altai Regional Ophthalmological Hospital, Barnaul, Russian Federation

²Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

In a review of the literature, maternal preeclampsia has been considered a risk factor for the development and severity of retinopathy of prematurity (ROP). Preeclampsia is a complication that occurs in the second half of pregnancy (after 20 weeks), and it is diagnosed when arterial hypertension first appears (BP $\geq 140/90$ mm Hg), proteinuria (≥ 0.3 g/L in daily urine), edema (not always), multiple organ/multisystem dysfunction/insufficiency, which are based on the dysfunction of the vascular endothelium. ROP remains a potentially vision-threatening condition that requires careful monitoring and timely intervention to prevent the progression of adverse visual impairment or blindness. RP initially presents with delayed physiological retinal vascular development, which is followed by pathological vasoproliferation; this condition is highly correlated with extreme prematurity and poor postnatal growth. This article discusses the possible mechanisms of influence of maternal preeclampsia on the development and severity of ROP in premature babies. A special role is attributed to circulating antiangiogenic factors in the preeclamptic maternal environment, which can influence the development of fetal retinal vessels and predispose premature infants to ROP. Preeclampsia increases the risk and severity of preterm birth, which are closely related to the risk of ROP. These results are contradictory, as some authors consider preeclampsia as a risk factor for the development of ROP, while others have not yet identified any connection between these processes. However, several authors consider preeclampsia as a protective factor in relation to the development of ROP. Dysregulation of circulating angiogenic factors plays an important role in the pathogenesis of both preeclampsia and ROP. Preeclampsia should therefore be studied further and considered along with other risk factors for ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity; preeclampsia; anti-angiogenic factors; vascular endothelial growth factor, a review.

To cite this article:

Makogon SI, Gorbacheva NV, Khlopkova YuS. Preeclampsia as a risk factor for the development of retinopathy of premature. *Russian pediatric ophthalmology*. 2022;17(3):39–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj109228>

Преэклампсия — осложнение, возникающее во второй половине беременности (после 20 недель), диагностируемое при появлении впервые артериальной гипертензии (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.), протеинурии ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), отёков (не всегда), полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности, в основе которых лежит дисфункция сосудистого эндотелия [1, 2]. На сегодняшний день нет полного понимания, какой это процесс: воспалительный, инфекционный, иммунный или гемодинамический. Причины возникновения преэклампсии остаются неизвестными; патогенез изучен недостаточно; выраженность клинико-лабораторных признаков не отражает истинной тяжести патологии. Лечение преэклампсии оказывается неэффективным. Единственным методом лечения больных с тяжёлой преэклампсией является родоразрешение (прерывание опасной беременности) по жизненным показаниям у матери независимо от срока беременности. Профилактика преэклампсии отсутствует [3].

Преэклампсия в тяжёлом состоянии может привести к преждевременным родам, значительной недоношенности, которая, в свою очередь, влияет на неонатальные исходы. Преэклампсия повышает материнскую и фетальную заболеваемость, а также является ведущей причиной преждевременных родов детей с очень низкой массой тела при рождении [4, 5].

Поскольку в организме матери при преэклампсии происходят значительные изменения, возникает вопрос: имеется ли связь между преэклампсией и ретинопатией недоношенных. Проведённые крупномасштабные исследования, анализирующие связь между преэклампсией и РН, дали противоречивые результаты. X.D. Yu et al. обнаружили связь между преэклампсией и значительно сниженным риском РН у недоношенных детей [6]. Однако они не учитывали малый гестационный возраст при рождении, который чаще встречался в группе материнской преэклампсии и был значительно чаще связан с РН [7]. B. Araz-Ersan et al. показали, что материнская преэклампсия была связана с низкой частотой развития РН по сравнению с другими факторами риска развития РН, такими как респираторный дистресс-синдром, сепсис, апноэ и фототерапия [8]. J.W. Lee et al. наблюдали, что материнская преэклампсия не была связана с развитием РН у новорождённых с чрезвычайно низким гестационным возрастом [9]. Однако эти же авторы отметили, что дети с экстремально низкой массой тела, рождённые от матерей с преэклампсией, в сочетании с неонатальной гипероксемией и бактериальной инфекцией, имеют повышенный риск развития тяжелой РН [9]. Разные результаты проведённых исследований могут быть связаны с относительно небольшим объёмом выборки, отсутствием контроля над факторами риска, широким разбросом показателей исходного состояния, а также отсутствием чёткого определения гестационных гипертензивных расстройств. H.-C. Huang et al. подтвердили связь между материнской преэклампсией и РН в большой популяционной когорте

детей с очень низкой массой тела при рождении (8 652 ребёнка) [10].

Основная дискуссия о взаимосвязи преэклампсии и РН ведётся по вопросам уровня материнских ангиогенных факторов. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelium growth factor — VEGF) является мощным ангиогенным фактором, необходимым для нормального роста кровеносных сосудов, а его дисбаланс связан с нежелательной неоваскуляризацией сетчатки [11]. Гипероксия, испытываемая новорождённым после преждевременных родов, способствует снижению экспрессии VEGF и вызывает состояние, близкое к апоптозу эндотелиальных клеток. По мере того, как сетчатка созревает и становится гипоксичной из-за прерывания роста сосудов, уровень VEGF прогрессивно увеличивается, вызывая патологическую неоваскуляризацию сетчатки. Ингибирование VEGF на этой фазе не всегда может предотвратить патологическую неоваскуляризацию сетчатки, это доказывает, что РН является многофакторным заболеванием [11–13].

В проспективных исследованиях отмечено, что изменённые концентрации ангиогенных факторов являются чувствительными предикторами преэклампсии [14–17]. Поскольку для нормального развития плода необходима полноценная внутриутробная среда, маточно-плацентарная недостаточность при таких состояниях, как преэклампсия, может привести к изменению формирования сосудистой системы плода, а также к краткосрочным и долгосрочным осложнениям [18].

Высказано предположение, что нарушение регуляции проангиогенных факторов при преэклампсии наряду с оксидативным стрессом у матери и ишемией плаценты вызывает гипоксию сетчатки и повышение уровня VEGF у детей, рождённых от матерей с гестационными гипертензивными расстройствами [19, 20].

Учёными рассматриваются и другие возможные механизмы влияния материнской преэклампсии на развитие и тяжесть РН у недоношенных детей. H. Ozkan et al. предположили, что повышенный окислительный стресс наряду с повышением уровня провоспалительных цитокинов у младенцев, рождённых от матерей с преэклампсией, может нарушать нормальную васкуляризацию в уязвимых участках сетчатки [21].

Обсуждается роль растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFit-1) в развитии преэклампсии как ингибитора VEGF. Имеется мнение, что уровень sFit-1 был заметно повышен у матерей с преэклампсией [22, 23]. X.D. Yu, et al. предложили несколько механизмов, при которых дети, рождённые от матерей с преэклампсией, могут подвергаться воздействию антиангиогенных факторов более высокого уровня (sFit, sEng) [6]. Во-первых, плацента и сетчатка плода могут продуцировать больше антиангиогенных факторов в ответ на гипоксию, а гипоксия играет важную роль в патогенезе как преэклампсии, так и РН. Во-вторых, антиангиогенные факторы могут

проникать через плаценту и попадать в кровоток плода, что было доказано рядом клинических исследований [24, 25]. В-третьих, плод может подвергаться воздействию антиангиогенных факторов через амниотическую жидкость, которая является богатым источником антиангиогенных факторов (sFlt и sEng) [26]. Предполагалось, что антиангиогенные факторы амниотической жидкости при преэклампсии могут проникать в сетчатку через эпителий роговицы [6, 27]. Как эта антиангиогенная внутриутробная среда при преэклампсии влияет на развитие сосудистой сети сетчатки и приводит к РН, до конца не изучено.

Следует учитывать, что ангиогенные факторы, такие как VEGF, участвуют в патогенезе РН, а развитие преэклампсии сопряжено с более низким уровнем VEGF. Исходя из этого положения, можно предположить, что недоношенные дети менее 31 недели беременности и/или с массой тела при рождении весом менее 1500 г, рождённые матерями с преэклампсией, будут находиться в группе риска по сравнению с детьми, рождёнными от матерей с нормальным артериальным давлением. Однако исследование В. Alshaikh et al. не подтвердило, что преэклампсия была значимым фактором риска развития РН [29]. Авторы показали, что дети с ограничением внутриутробного роста как у преэкламптических, так и нормотензивных матерей были одинаково подвержены высокому риску РН. Ретинопатия новорождённых зафиксирована в 27% случаев (из 97 детей) в группе преэклампсии и в 27% случаев (из 185 детей) в нормотензивной группе [29].

В ряде исследований показано, что преэклампсия является защитным фактором по отношению к РН [6, 30, 31]. Внутриутробный стресс, связанный с преэклампсией, может привести к ускоренному развитию кровеносных сосудов сетчатки, уменьшая вероятность РН и снижая риск развития любой стадии РН на 60%, а также тяжёлой

ретинопатии недоношенных на 80% [30]. X.D. Yu et al. провели сравнительное исследование и пришли к выводу, что именно преэклампсия, а не гестационная гипертензия, была связана со сниженным риском РН при преждевременных родах [6].

В то же время имеются исследования, в которых показано, что преэклампсия не влияет на развитие РН ни как защитный фактор, ни как фактор риска, а первоочередную роль играют другие факторы риска [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мнения о влиянии материнской преэклампсии на риск развития и тяжесть ретинопатии недоношенных противоречивы. Дисрегуляция циркулирующих ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии нуждается в дальнейшем изучении для определения её роли в патогенезе как самой преэклампсии, так и ретинопатии недоношенных для определения оптимальной тактики лечения.

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. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., и др. Преэклампсия: от истории до сегодняшнего дня // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 5. С. 120–126. doi: 10.17116/repro2015215120-126
2. Mutter W.P., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia // Microvasc Res. 2008. Vol. 75, N 1. P. 1–8. doi: 10.1016/j.mvr.2007.04.009
3. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19, № 1. С. 5–11. doi: 10.17116/rosakush2019190115
4. Gyamfi-Bannerman C., Fuchs K.M., Young O.M., Hoffman M.K. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes // Am J Obstet Gynecol. 2011. Vol. 205, N 5. P. 456 e451–456. doi: 10.1016/j.ajog.2011.08.007
5. Steegers E.A.P., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia // Lancet. 2010. Vol. 376, N 9741. P. 631–644. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60279-6
6. Yu X.D., Branch D.W., Karumanchi S.A., Zhang J. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births // Pediatrics. 2012. Vol. 130, N 1. P. e101–107. doi: 10.1542/peds.2011-3881
7. Yen T.A., Yang H.I., Hsieh W.S., et al. Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants: a population based study // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 9. P. e75168. doi: 10.1371/journal.pone.0075168
8. Araz-Ersan B., Kir N., Akarçay K., et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey // Br J Ophthalmol. 2013. Vol. 97, N 1. P. 15–17. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301411
9. 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
10. Huang H.C., Yang H.I., Chou H.C., et al. Preeclampsia and Retinopathy of Prematurity in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Population-Based Study // PLoS One. 2015. Vol. 10, N 11. P. e0143248. doi: 10.1371/journal.pone.0143248
11. 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 U S A. 2001. Vol. 98, N 10. P. 5804–5808. doi: 10.1073/pnas.101113998

12. Hellstrom A., Carlsson B., Niklasson A., et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. Vol. 87, N 7. P. 3413–3416. doi: 10.1210/jcem.87.7.8629
13. Hellstrom A., Engstrom E., Hard A.L., et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth // *Pediatrics.* 2003. Vol. 112, N 5. P. 1016–1020. doi: 10.1542/peds.112.5.1016
14. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *N Engl J Med.* 2004. Vol. 350, N 7. P. 672–683. doi: 10.1056/NEJMoa031884
15. Signore C., Mills J.L., Qian C., et al. Circulating soluble endoglin and placental abruption // *Prenat Diagn.* 2008. Vol. 28, N 9. P. 852–858. doi: 10.1002/pd.2065
16. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dallenbach R., et al. Potential markers of preeclampsia: a review // *Reprod Biol Endocrinol.* 2009. Vol. 7, N. P. 70. doi: 10.1186/1477-7827-7-70
17. Romero R., Nien J.K., Espinoza J., et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008. Vol. 21, N 1. P. 9–23. doi: 10.1080/14767050701830480
18. 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/iov.10-5283
19. 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
20. Pratt A., Da Silva Costa F., Borg A.J., et al. Placenta-derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia // *Angiogenesis.* 2015. Vol. 18, N 2. P. 115–123. doi: 10.1007/s10456-014-9452-3
21. Ozkan H., Cetinkaya M., Koksall N., et al. Maternal preeclampsia is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity // *J Perinat Med.* 2011. Vol. 39, N 5. P. 523–527. doi: 10.1515/jpm.2011.071
22. Levine R.J., Lam C., Qian C., et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia // *N Engl J Med.* 2006. Vol. 355, N 10. P. 992–1005. doi: 10.1056/NEJMoa055352
23. Noori M., Donald A.E., Angelakopoulou A., et al. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension // *Circulation.* 2010. Vol. 122, N 5. P. 478–487. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895458
24. Staff A.C., Braekke K., Harsem N.K., et al. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005. Vol. 122, N 1. P. 33–39. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.015
25. Staff A.C., Braekke K., Johnsen G.M., et al. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* 2007. Vol. 197, N 2. P. 176 e171–176. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.036
26. Chan P.Y., Tang S.M., Au S.C., et al. Association of Gestational Hypertensive Disorders with Retinopathy of prematurity: A Systematic Review and Meta-analysis // *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. P. 30732. doi: 10.1038/srep30732
27. Yau G.S., Lee J.W., Tam V.T., et al. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity From 2 Neonatal Intensive Care Units in a Hong Kong Chinese Population // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016. Vol. 5, N 3. P. 185–191. doi: 10.1097/APO.0000000000000167
28. Yang C.Y., Lien R., Yang P.H., et al. Analysis of incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very-low-birth-weight infants in North Taiwan // *Pediatr Neonatol.* 2011. Vol. 52, N 6. P. 321–326. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.08.004
29. Alshaikh B., Salman O., Soliman N., et al. Pre-eclampsia and the risk of retinopathy of prematurity in preterm infants with birth weight <1500 g and/or <31 weeks' gestation // *BMJ Open Ophthalmol.* 2017. Vol. 1, N 1. P. e000049. doi: 10.1136/bmjophth-2016-000049
30. Fortes Filho J.B., Costa M.C., Eckert G.U., et al. Maternal pre-eclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity // *J Pediatr.* 2011. Vol. 158, N 3. P. 372–376. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.08.051
31. Yau G.S., Lee J.W., Tam V.T., 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

REFERENCES

1. Dobrokhotova YE, Dzhokhadze LS, Kuznetsov PA, et al. Preeclampsia: from history to the present day. *Problemy reproduktcii.* 2015;21(5):120–126. (In Russ). doi: 10.17116/repro2015215120-126
2. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res.* 2008;75(1):1–8. doi: 10.1016/j.mvr.2007.04.009
3. Sidorova IS, Nikitina NA. Preeclampsia as gestational immune complex complement-mediated endotheliosis. *Rossiiskii vestnik akusheraginekologa.* 2019;19(1):5–11. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush2019190115
4. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM, Hoffman MK. Non-spontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):456 e451–456. doi: 10.1016/j.ajog.2011.08.007
5. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631–644. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60279-6
6. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, Zhang J. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics.* 2012;130(1):e101–107. doi: 10.1542/peds.2011-3881
7. Yen TA, Yang HI, Hsieh WS, et al. Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants: a population based study. *PLoS One.* 2013;8(9):e75168. doi: 10.1371/journal.pone.0075168
8. Araz-Ersan B, Kir N, Akarçay K, et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(1):15–17. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301411
9. 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
10. Huang HC, Yang HI, Chou HC, et al. Preeclampsia and Retinopathy of Prematurity in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Population-Based Study. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143248. doi: 10.1371/journal.pone.0143248
11. 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 U S A*. 2001;98(10):5804–5808. doi: 10.1073/pnas.101113998

12. Hellstrom A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3413–3416. doi: 10.1210/jcem.87.7.8629

13. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112(5):1016–1020. doi: 10.1542/peds.112.5.1016

14. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672–683. doi: 10.1056/NEJMoa031884

15. Signore C, Mills JL, Qian C, et al. Circulating soluble endoglin and placental abruption. *Prenat Diagn*. 2008;28(9):852–858. doi: 10.1002/pd.2065

16. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, et al. Potential markers of preeclampsia: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:70. doi: 10.1186/1477-7827-7-70

17. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(1):9–23. doi: 10.1080/14767050701830480

18. 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/iops.10-5283

19. 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

20. Pratt A, Da Silva Costa F, Borg AJ, et al. Placenta-derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia. *Angiogenesis*. 2015;18(2):115–123. doi: 10.1007/s10456-014-9452-3

21. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, et al. Maternal preeclampsia is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Perinat Med*. 2011;39(5):523–527. doi: 10.1515/jpm.2011.071

22. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992–1005. doi: 10.1056/NEJMoa055352

23. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, et al. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010;122(5):478–487. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895458

24. Staff AC, Braekke K, Harsem NK, et al. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;122(1):33–39. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.015

25. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, et al. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):176 e171–176. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.036

26. Chan PY, Tang SM, Au SC, 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

27. Yau GS, Lee JW, Tam VT, et al. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity From 2 Neonatal Intensive Care Units in a Hong Kong Chinese Population. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(3):185–191. doi: 10.1097/APO.0000000000000167

28. Yang CY, Lien R, Yang PH, et al. Analysis of incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very-low-birth-weight infants in North Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2011;52(6):321–326. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.08.004

29. Alshaikh B, Salman O, Soliman N, et al. Pre-eclampsia and the risk of retinopathy of prematurity in preterm infants with birth weight <1500 g and/or <31 weeks' gestation. *BMJ Open Ophthalmol*. 2017;1(1):e000049. doi: 10.1136/bmjophth-2016-000049

30. Fortes Filho JB, Costa MC, Eckert GU, et al. Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2011;158(3):372–376. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.08.051

31. Yau GS, Lee JW, Tam VT, 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

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

eLibrary SPIN: 4809-7546; e-mail: vvk_msi@mail.ru

Горбачева Наталья Владимировна, врач офтальмолог;

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

Хлопкова Юлия Сергеевна, врач офтальмолог;

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

AUTHORS INFO

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

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

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

eLibrary SPIN: 4809-7546; e-mail: vvk_msi@mail.ru

Natalya V. Gorbacheva, MD, ophthalmologist;

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

Yulia S. Khlopkova, MD, ophthalmologist;

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author