



Обзор

УДК 617.735

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-2-35-41>

© Н.В. Горбачева, С.И. Макогон, В.И. Лебедев, Ю.С. Хлопкова, Д.И. Иванова, 2024

Некротизирующий энтероколит новорожденных как фактор риска развития ретинопатии недоношенных. Обзор литературы

Н.В. Горбачева^{1,2}, С.И. Макогон^{1,2}, В.И. Лебедев^{1,2}, Ю.С. Хлопкова¹, Д.И. Иванова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

²КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница», Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

В данном обзоре литературы предлагаем рассмотреть некротизирующий энтероколит (НЭК) как фактор риска развития ретинопатии недоношенных (РН). РН, являясь одной из доминирующих причин слепоты и слабовидения среди детского населения, считается важной проблемой здравоохранения. Множество эпидемиологических исследований выявили значимую взаимосвязь между НЭК и развитием РН, наряду с неонатальным сепсисом, бронхолегочной дисплазией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями и открытым артериальным протоком. В исследованиях отмечено, что пациенты с НЭК, требующие хирургического лечения, имеют меньший гестационный возраст и меньшую массу тела при рождении, а частота встречаемости РН у данной группы пациентов составляет 55%. Одним из возможных связующих звеньев между НЭК и РН выделяют воспалительный стресс, который приводит к аномальному развитию сосудов сетчатки и увеличению сосудистых анастомозов. Отдельно стоит выделить микробиом кишечника, который имеет множественные перекрестные связи с различными органами, в том числе способен оказывать влияние на орган зрения. Так, микробиом участвует в патогенезе НЭК и может оказывать влияние на РН посредством связи с экспрессией фактора роста эндотелия сосудов, усиливая выработку цитокинов, препятствуя ревазуляризации тканей и восстановлению сосудов. Еще одним связующим звеном между микробиомом и РН может быть влияние кишечной флоры на развитие неонатального сепсиса и бронхолегочной дисплазии, которые также выделяют как факторы риска РН. Однако исследования о влиянии пробиотиков на течение РН противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Таким образом, НЭК можно рассматривать как один из факторов риска развития и прогрессирования РН.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит, кишечный микробиом, фактор роста эндотелия сосудов, обзор

Для цитирования: Горбачева Н.В., Макогон С.И., Лебедев В.И., Хлопкова Ю.С., Иванова Д.И. Некротизирующий энтероколит новорожденных как фактор риска развития ретинопатии недоношенных. Обзор литературы. Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(2): 35–41. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-2-35-41>

Автор, ответственный за переписку: Горбачева Наталья Владимировна, shashkevich2@mail.ru

Review

Necrotizing enterocolitis of newborns as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. Literature review

N.V. Gorbacheva^{1,2}, S.I. Makogon^{1,2}, V.I. Lebedev^{1,2}, Yu.S. Khlopkova¹, D.I. Ivanova^{1,2}

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia

²Altai Regional Ophthalmological Hospital, Barnaul, Russia

ABSTRACT

In this literature review, we propose to consider necrotizing enterocolitis (NEC) as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity (ROP). ROP, being one of the dominant causes of blindness and low vision among children, is considered an important health problem. Multiple epidemiological studies have shown a significant association between NEC and the development of ROP, along with neonatal sepsis, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage and patent ductus arteriosus. Studies have noted that patients with NEC requiring surgical treatment have a lower gestational age and lower birth weight, and the incidence of ROP in this group of patients is 55%. One of the possible links between NEC and ROP is inflammatory stress, which leads to abnormal development of retinal vessels and an increase in vascular anastomoses. It is worth highlighting the intestinal microbiome, which has multiple cross-connections with various organs, including the ability to influence the organ of vision. Thus, the microbiome is involved in the pathogenesis of NEC and can influence ROP through communication with the expression of vascular endothelial growth factor, enhancing the production of cytokines, preventing tissue revascularization and vascular repair. Another link between the microbiome and ROP may be the influence of intestinal flora on the development of neonatal sepsis and bronchopulmonary dysplasia, which are also identified

as risk factors for ROP. However, studies on the effect of probiotics on the course of ROP are contradictory and require further study. Thus, NEC can be considered as one of the risk factors for the development and progression of ROP.

Key words: retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, gut microbiome, vascular endothelial growth factor, review

For quoting: Gorbacheva N.V., Makogon S.I., Lebedev V.I., Khlopkova Yu.S., Ivanova D.I. Necrotizing enterocolitis of newborns as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. Literature review. Point of view. East – West. 2024;11(2): 35–41. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-2-35-41>

Corresponding author: Natalya V. Gorbacheva, shashkevich2@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ретинопатия недоношенных (РН) – это вазопротрофирующее витреоретинальное заболевание глаз глубоко недоношенных детей (НД), в основе которого лежит незрелость структур глазного яблока, в частности, сетчатки, к моменту преждевременного рождения ребенка [1]. Частота преждевременных родов ежегодно увеличивается и, благодаря достижениям в области ухода за новорожденными, показатели выживаемости недоношенных младенцев улучшаются. Как следствие, во всем мире растет число младенцев, которые подвержены риску развития РН, одной из доминирующих причин слепоты и слабовидения среди детского населения как в развитых, так и в развивающихся странах [2–4]. Частота встречаемости РН у младенцев, подверженных этому заболеванию, колеблется в диапазоне от 27 до 37%, что позволяет считать данную офтальмопатологию важной проблемой здравоохранения [3].

Гестационный возраст (ГВ) и масса тела при рождении являются основными факторами риска развития РН, поэтому федеральные клинические рекомендации, действующие на территории Российской Федерации (РФ), предусматривают, что все дети, рожденные до 35 недель ГВ и/или с массой тела при рождении до 2000 г., должны быть обследованы на РН [1]. Однако в ряде исследований отмечено, что на развитие и прогрессирование РН оказывает влияние множество пре- и постнатальных факторов [5, 6]. Так, среди других факторов, выделяют преэклампсию, сахарный диабет матери, использование дополнительного кислорода, продолжительную искусственную вентиляцию легких, некротизирующий энтероколит (НЭК), анемию новорожденных, гемотрансфузии, бронхолегочную дисплазию (БЛД), респираторный дистресс-синдром (РДС) и сепсис [7–10].

НЭК является наиболее распространенным воспалительным заболеванием кишечника у НД [11]. В основе патогенеза НЭК лежит воздействие бактерий на незрелый желудочно-кишечный тракт. Нарушение слизистого барьера провоцирует воспалительный каскад, впоследствии приводящий к ишемии и перфорации [12]. У 5–9% новорожденных с массой тела при рождении до 1500 г развивается НЭК, при этом уровень смертности, связанный с этим заболеванием, колеблется от 20 до 30% [13–15].

В данном обзоре предлагаем рассмотреть НЭК у НД как один из возможных факторов риска развития и прогрессирования РН. Был проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы относительно взаимосвязи НЭК и РН, представленной в базах данных PubMed, eLibrary и Google Academic.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Васкуляризация сетчатки при нормальном внутриутробном развитии, заканчивается к 40–42-й неделе ГВ. Сетчатка новорожденного, родившегося преждевременно, отличается наличием аваскулярной зоны, которая может достигать 70% общей ее площади. В основе развития РН лежит нарушение ангиогенеза (АГ), которое связано с тем, что организм недоношенного ребенка не готов к воздействию атмосферного воздуха [16].

В патогенезе РН можно выделить две фазы: гипероксии и гипоксии. Для фазы гипероксии характерно прекращение нормального роста сосудов в среде с высоким содержанием кислорода. Данный процесс развивается на фоне снижения уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и материнских длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3 (ω -3 ДЦПНЖК). Снижается уровень ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эритропоэтина (ЭПО), что связано с подавлением факторов, индуцируемых гипоксией (HIF).

На фоне нарушения формирования кровеносных сосудов и увеличения метаболической активности сетчатки постепенно развивается фаза гипоксии. Распад HIF снижается, что провоцирует повышение экспрессии VEGF, действующего через специфические рецепторы – VEGFR-1 и VEGFR-2. Результатом этого процесса становятся повышенная миграция, пролиферация и проницаемость эндотелиальных клеток. На фоне избыточного количества VEGF и недостаточного количества ИФР-1, необходимого для поддержания АГ, процесс васкуляризации сетчатки становится патологическим [17]. Кроме того, участие в патологическом процессе принимают цитокины: интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), оказывая как непосредственное, так и опосредованное влияние на АГ через стимуляцию экспрессии VEGF.

Еще одним звеном в нарушении АГ сетчатки является оксид азота (NO). В норме NO оказывает влияние на стабильность эндотелия, необходимого для поддержания эндотелия в неактивном состоянии. Развивающийся дисбаланс NO приводит к нарушению сосудистого тонуса [16]. С увеличением уровня ИФР-1, избыток VEGF вызывает экстраретинальную неоваскуляризацию, которая впоследствии подвергается рубцеванию [17]. Дальнейшее прогрессирование процесса приводит к развитию отслойки сетчатки, возникающей за счет серозно-геморрагического компонента и тракции, формирующейся со стороны новообразованной фиброваскулярной ткани [1].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Ключевыми факторами развития НЭК являются незрелость иммунных и барьерных механизмов кишечника недоношенного ребенка и выраженная провоспалительная реакция на гипоксию кишечника, энтеральное питание и микробный дисбиоз (ДБ) [18]. Кишечник недоношенного ребенка короче по длине и характеризуется меньшим количеством ворсинок, бокаловидных клеток и клеток Панета, недостаточно развитой слизистой оболочкой и меньшей кислотностью [19]. Как следствие, уменьшение абсорбирующей поверхности, нарушение моторики, зрелости врожденных и адаптивных иммунных реакций кишечника, его повышенная проницаемость и воздействие бактерий программируют дезадаптацию кишечника и заболевания у НД [20]. Внутрипросветные бактерии разрушают защитный барьер и проникают в кишечный эпителий на кончиках кишечных ворсинок [21]. Бактериальный эндотоксин связывается с Toll-подобными рецепторами 4 (TLR4) на эпителиальных клетках кишечника, что приводит к активации рецепторов патоген-ассоциированного молекулярного паттерна (ПАМП), способствующих разрушению кишечного барьера и транслокации бактерий [22].

Повреждение эндотелия также имеет связь с активацией TLR4 и приводит к вазоконстрикции и ишемии кишечника, участвует в потере глии, что приводит к нарушению моторики кишечника [23]. Впоследствии развивается интенсивная воспалительная реакция в собственной пластинке слизистой оболочки, опосредованная TNF- α , IL-1 β и другими провоспалительными цитокинами [24]. В кишечнике высвобождаются связанные с НЭК вазоактивные вещества, такие как фактор активации тромбоцитов (PAF), эндотелин-1 (ET-1) и NO [25]. Активация системы комплимента и свертывания крови, опосредованная воспалением кишечника, приводит к тому, что лейкоциты и тромбоциты прилипают к кишечному эндотелию, нарушают кровоток в микрососудистой системе тонкой кишки и способствуют повреждению тканей. Кроме того, выработка NO, необходимого для адекватной вазорелаксации, уменьшается из-за дополнительного повреждения эндотелия, связанного с прикрепившимися нейтрофилами и тромбоцитами, что способствует нарушению в сосудах микроциркуляторного русла и развитию ишемии [26].

РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ И НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

Вопрос о сопутствующих факторах, влияющих на РН, давно вызывает дискуссию в научном сообществе. Данной проблеме посвящено большое количество эпидемиологических исследований. Так, О.Е. Yücel и соавт. [9] выделили НЭК как один из факторов, повышающих риск развития РН у детей с экстремально низкой массой тела при рождении и экстремально низким ГВ, наряду с неонатальным сепсисом, БЛД, внутрижелудочковыми кровоизлияниями и открытым артериальным протоком. По результатам скрининга была выявлена зна-

чимая корреляция между РН и НЭК [27]. В исследовании, включающем 14 816 младенцев со сроком гестации до 30 недель, рассматривались пре- и постнатальные факторы риска РН, связанные с воспалением. Авторы отметили большое влияние постнатальных воспалительных заболеваний, в том числе НЭК, по сравнению с пренатальными заболеваниями, на развитие тяжелой РН [28].

В ходе популяционного исследования, в которое вошли близнецы со сроком гестации 24–29 недель, среди неонатальных заболеваний, достоверно связанных с РН, были выделены НЭК и открытый артериальный проток, потребовавшие хирургического вмешательства [29].

R. Riddick и соавт. [30] по результатам ретроспективного когортного исследования, включающего пациентов с НЭК, требующего хирургического лечения, отметили, что данная когорта младенцев имеет значительно меньший ГВ и меньшую массу тела при рождении. У 55% детей была диагностирована любая из стадий РН. Тяжелые стадии РН диагностированы у 29,3% детей с преимущественным выявлением РН 1-го типа. Из 60 случаев с диагностированной РН 19 младенцев (31,1%) нуждались в проведении лазерного лечения РН, 12 младенцев (20%) получили лечение препаратами группы анти-VEGF, и 6 младенцам (10%) было проведено комбинированное лечение. По результатам исследования 356 детей с НЭК, которым было проведено хирургическое лечение, был выявлен более высокий риск развития РН, в том числе тяжелых стадий, по сравнению с группой пациентов с данной патологией, но не требующих хирургического вмешательства [31].

Рассматривая вопросы взаимодействия РН и воспалительных заболеваний, S. Tremblay и соавт. [32] в своем исследовании на экспериментальной модели выявили, что воспалительный стресс приводит к аномальному развитию сосудов сетчатки и увеличению сосудистых анастомозов. К подобному выводу пришли и ученые из Кореи, подтвердившие, что воспаление в сетчатке и нарушение АГ, схожее с изменениями при РН, индуцировано системным воспалением [33].

В литературе описан клинический случай пациента, которому было проведено введение ингибиторов АГ по поводу РН и хирургическое лечение НЭК. На 43-й неделе постконцептуального возраста, через 12 ч после 2-й интравитреальной инъекции низкой дозы анти-VEGF-препарата, у младенца развилась перфорация кишечника. Данный случай указывает на необходимость пристального внимания к пациентам с НЭК и РН, требующим применения ингибиторов АГ [34]. Надо сказать, что к настоящему моменту это единственное сообщение о подобной взаимосвязи.

К одному из возможных связующих звеньев между РН и НЭК следует отнести микробиом (МБ) кишечника, требующий более детального рассмотрения.

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА И РЕТИНОПАТИИ

Состав кишечного МБ оказывает существенное влияние на организм, участвует в метаболизме и переваривании питательных веществ, производстве аминокислот

и витаминов, способствует росту и созреванию кишечника, а также играет важную роль в развитии иммунной системы [35]. Бактериальное заселение кишечника начинается во внутриутробном периоде и примерно на 50% совпадает с МБ амниотической жидкости [36]. МБ недоношенных новорожденных характеризуется меньшим разнообразием, что связано с рядом факторов. Так, негативное влияние на МБ новорожденного могут оказывать преждевременное излитие околоплодных вод, родоразрешение путем кесарева сечения и хориоамнионит [37, 38].

В период нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) на неокрепший организм недоношенного младенца воздействует ряд факторов, которые могут влиять на модуляцию МБ. Так, А.А. Раба и соавт. [39] связывают увеличение количества протеебактерий в кишечнике с антибактериальными препаратами, которые широко применяются в ОРИТН. Парентеральное питание, отсроченное энтеральное питание, интубация, диагностические и терапевтические манипуляции приводят к уменьшению количества благоприятных *Bifidobacterium* spp., лактобактерий и распространению потенциальных патогенов, таких как стафилококки, *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp., в кишечнике младенца [40, 41].

В 2001 г. E.C. Claud и W.A. Walker предложили гипотезу о том, что неправильная бактериальная колонизация кишечника является одной из причин развития НЭК, что в дальнейшем получило множество подтверждений [42–44]. ДБ, предшествующий возникновению НЭК, связан с низким разнообразием МБ кишечника, чрезмерным ростом некоторых патогенов и меньшим количеством *Bifidobacterium* spp. и лактобактерий [45, 46].

МБ кишечника имеет множественные перекрестные связи с различными органами, в том числе способен оказывать влияние на орган зрения [47]. Так, известна взаимосвязь между МБ кишечника и возрастной макулярной дегенерацией, окклюзией артерий сетчатки, центральной серозной хориоретинопатией и увеитом [48]. Полученные данные подтолкнули к изучению возможного влияния МБ на развитие РН. В ходе исследований были выявлены особенности состава МБ у НД с развившейся РН. Так, D. Skondra и соавт. [49] исследовали МБ младенцев, рожденных со сроком гестации до 27 недель. Образцы для исследования изучались в динамике. У младенцев с РН 1-го типа в 28 недель постконцептуального возраста наблюдалось обогащение *Enterobacteriaceae* в сравнении с контрольной группой. Выявлено, что виды *Enterobacteriaceae*, например *E. coli*, оказывают влияние на экспрессию VEGF [50]. В другом исследовании обнаружено, что микробиота (МБТ) пациентов с РН обогащена *Staphylococcus*, что, как было показано, препятствует реваскуляризации тканей и восстановлению сосудов [51].

J.A.F. Westaway и соавт. [52] выявили в МБ детей с РН низкое видовое α -разнообразие и задержку колонизации комменсальных микробов. Схожие изменения коснулись и тех младенцев, которые находились на искусственном вскармливании. По мнению авторов, микробный дисбаланс может вызывать воспаление кишечника, усиливать выработку цитокинов и, как следствие, спо-

собствовать развитию НЭК, сепсиса и РН.

Как было отмечено выше, ИРФ-1 является одним из ключевых метаболитов в развитии РН. Исследования на экспериментальной модели продемонстрировали тесную связь между МБ и ИРФ-1. Уровень последнего был снижен у объектов, свободных от микробов, в отличие от тех, кто колонизирован обычной специфической кишечной МБТ, свободной от патогенов [53].

Проведенные исследования, хоть и не устанавливают причинно-следственную связь между МБ кишечника и РН, позволяют выдвинуть гипотезу о том, что ДБ кишечника, характеризующийся снижением разнообразия и увеличением количества потенциальных патогенов, может играть определенную роль в развитии и прогрессировании РН. По результатам исследования G. Sane и соавт. [50] было выявлено, что фебрильный адгезин (F1845), экспрессируемый провоспалительными штаммами *E. coli*, провоцирует усиление экспрессии VEGF в эпителиальных клетках кишечника, который участвует во второй фазе РН.

Влияние МБТ на РН может быть опосредовано через другие факторы, способствующие развитию и прогрессированию РН. Так, в недавнем исследовании было обнаружено, что ДБ кишечника влияет на развитие неонатального сепсиса у НД с очень низкой массой тела [54]. В работе L.C. Frazer и соавт. [55] выявлено, что понижение уровня уксусной кислоты в кале НД со сроком гестации до 28 недель связано с большим риском развития БЛД. Можно предположить, что своевременное влияние на ДБ кишечника, поможет предотвратить ряд заболеваний, которые способствуют развитию и прогрессированию РН.

Опосредованное кишечной МБТ влияние на РН может быть связано с грудным молоком. В нескольких исследованиях отмечалось, что материнское грудное молоко снижает риск развития РН [56, 57]. Такое благоприятное влияние связывают с олигосахаридами грудного молока, которые увеличивают численность полезных штаммов *Bifidobacterium* в кишечнике и ослабляют патогенные виды [58].

Исследования взаимосвязи пробиотиков и РН неоднородны. В своей работе W.H. Vai и соавт. [59], после поправки на ГВ, массу тела при рождении, оценку по шкале Апгар на первой минуте, переливание крови, время абсорбции кислорода, БЛД и внутрижелудочковые кровоизлияния, обнаружили, что прием пробиотиков связан со снижением риска развития РН у недоношенных детей с ГВ до 32 недель и массой тела при рождении до 1500 г. Однако метаанализ, проведенный G. Cavallaro и соавт. [60], не продемонстрировал такой существенной взаимосвязи, но показал, что результаты могут подвергаться сомнению из-за неоднородности критериев включения (массы тела, сроков гестации), дозы, состава и пр. используемых пробиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе развития РН и НЭК можно выделить несколько связующих звеньев. Так, ключевым фактором развития заболеваний является недоношенность и, как следствие, незрелость сетчатки и кишечника. Стоит от-

метить, что активную роль в патогенезе НЭК играют провоспалительные цитокины, такие как TNF- α и IL-1 β , которые, в свою очередь, оказывают влияние и на процесс васкуляризации сетчатки, способствуя патологическому АГ. Другим общим компонентом в патогенезе РН и НЭК является дисбаланс NO, который приводит к нарушению АГ сетчатки и микроциркуляторном русле кишечника.

Эпидемиологические исследования выделяют НЭК как один из факторов, способствующих развитию и прогрессированию РН, в том числе тяжелых стадий. Более высокий риск развития РН отмечен у младенцев со стадиями НЭК, которые требуют хирургического лечения.

По мнению авторов, одним из возможных патогенетических механизмов влияния НЭК на РН является системное воспаление, вызванное НЭК, приводящее к нарушению АГ в сетчатке, что доказано экспериментальными исследованиями. На их основании можно выдвинуть гипотезу о том, что ДБ кишечника недоношенных младенцев, характеризующийся снижением разнообразия и увеличением количества потенциальных патогенов, может играть определенную роль в развитии и прогрессировании РН. Так, обогащение МБ кишечника *Enterobacteriaceae* и, в частности *E. coli*, оказывает влияние на экспрессию VEGF, а *Staphylococcus* препятствует ревазуляризации тканей и восстановлению сосудов. МБТ кишечника может иметь опосредованное влияние на РН, через развитие неонатального сепсиса, БЛД и питание материнским грудным молоком. Следует, однако, отметить, что работы, посвященные взаимосвязи пробиотиков и РН противоречивы и требуют дальнейших исследований в этом направлении.

Таким образом, НЭК можно выделить как один из факторов риска РН, который необходимо принимать во внимание при прогнозировании развития и прогрессировании РН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ретинопатия недоношенных». Доступно по: https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=http://avportal.ru/documents/fkr/fkr_rn_2023_.pdf [Ссылка активна на 17.03.2024] [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines «Retinopathy of prematurity». Available from: https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=http://avportal.ru/documents/fkr/fkr_rn_2023_.pdf [Accessed 17th march 2024] (In Russ.)]
2. Blencowe H, Moxon S, Gilbert C. Update on Blindness Due to Retinopathy of Prematurity Globally and in India. *Indian Pediatr.* 2016;53(2): 89–92.
3. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008 Feb;84(2): 77–82. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009
4. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013 Dec;74(Suppl 1): 35–49. doi: 10.1038/pr.2013.205
5. Tandon M, Ranjan R, Muralidharan U, Kannan A. Influence of Anaemia on Multifactorial Disease Retinopathy of Prematurity: A Prospective Observational Study. *Cureus.* 2022;14(8): e27877. doi: 10.7759/cureus.27877
6. Gaber R, Sorour OA, Sharaf AF, Saad HA. Incidence and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity (ROP) in Biggest Neonatal Intensive Care Unit in Itay Elbaroud City, Behera Province, Egypt. *Clin Ophthalmol.* 2021;15: 3467–3471. doi: 10.2147/OPTH.S324614
7. Макогон С.И., Горбачева Н.В., Хлопкова Ю.С. Преэклампсия как фактор риска развития ретинопатии недоношенных. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2022;3: 39–44. [Makogon SI, Gorbacheva NV, Khlopkova YuS. Preeclampsia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Russian pediatric ophthalmology.* 2022 3: 39–44. (In Russ)] doi: 10.17816/rpoj109228
8. Opara CN, Akintorin M, Byrd A, Cirignani N, Akintorin S, Soyemi K. Maternal diabetes mellitus as an independent risk factor for clinically significant retinopathy of prematurity severity in neonates less than 1500g. *PLoS One.* 2020;15(8): e0236639. doi: 10.1371/journal.pone.0236639
9. Yucel OE, Eraydin B, Niyaz L, Terzi O. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in premature, extremely low birth weight and extremely low gestational age infants. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1): 367. doi: 10.1186/s12886-022-02591-9
10. Deb D, Annamalai R, Muthukumar M. Incidence, risk factors, progression, and involution in retinopathy of prematurity at a tertiary care center in South India. *Oman J Ophthalmol.* 2023;16(3): 452–460. doi: 10.4103/ojo.ojo_239_22
11. Yang J, Chen X, Liu T, Shi Y. Potential role of bile acids in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Life Sci.* 2024;336: 122279. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122279
12. Kelleher ST, McMahon CJ, James A. Necrotizing Enterocolitis in Children with Congenital Heart Disease: A Literature Review. *Pediatr Cardiol.* 2021 Dec;42(8): 1688–1699. doi: 10.1007/s00246-021-02691-1
13. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Res.* 2019;8: F1000 Faculty Rev-107. doi: 10.12688/f1000research.17228.1
14. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364(3): 255–264. doi: 10.1056/NEJMra1005408
15. Kelleher ST, Coleman J, McMahon CJ, James A. Outcomes and characteristics in term infants with necrotizing enterocolitis and CHD. *Cardiol Young.* 2024;1: 7. doi: 10.1017/S1047951123004249
16. Сидоренко Е.И. Новая концепция патогенеза ретинопатии недоношенных. *Российская детская офтальмология.* 2020;3: 5–12. [Sidorenko EI. New concept of the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Russian pediatric ophthalmology.* 2020;3: 5–12. (In Russ.)] doi: 10.25276/2307-6658-2020-3-5-12
17. Woods J, Biswas S. Retinopathy of prematurity: from oxygen management to molecular manipulation. *Mol Cell Pediatr.* 2023;10(1): 12. doi: 10.1186/s40348-023-00163-5
18. Pammi M, Hollister E, Neu J. Gut Injury and the Microbiome in Neonates. *Clin Perinatol.* 2020;47(2): 369–382. doi: 10.1016/j.clp.2020.02.010
19. Stanikova A, Jouza M, Bohosova J, Slaby O, Jabandziev P. Role of the microbiome in pathophysiology of necrotising enterocolitis in preterm neonates. *BMJ Paediatr Open.* 2023;7(1): e002172. doi: 10.1136/bmjpo-2023-002172
20. Sampath V, Martinez M, Caplan M, Underwood MA, Cuna A. Necrotizing enterocolitis in premature infants—A defect in the brakes? Evidence from clinical and animal studies. *Mucosal Immunol.* 2023;16(2): 208–220. doi: 10.1016/j.mucimm.2023.02.002
21. Zhang C, Sherman MP, Prince LS, Bader D, Weitkamp JH, Slaughter JC, McElroy SJ. Paneth cell ablation in the presence of *Klebsiella pneumoniae* induces necrotizing enterocolitis (NEC)-like injury in the small intestine of immature mice. *Dis Model Mech.* 2012;5(4): 522–532. doi: 10.1242/dmm.009001
22. Molteni M, Gemma S, Rossetti C. The Role of Toll-Like Receptor 4 in Infectious and Noninfectious Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016: 6978936. doi: 10.1155/2016/6978936
23. Hackam DJ, Sodhi CP. Bench to bedside – new insights into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(7): 468–479. doi: 10.1038/s41575-022-00594-x
24. De Plaen IG. Inflammatory signaling in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013;40(1): 109–124. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.008
25. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol.* 2008;14(14): 2142–2161. doi: 10.3748/wjg.14.2142
26. Watkins DJ, Besner GE. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(2): 83–87. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.004
27. Noor MS, Elbarbary M, Embabi SN, Zaki MA, Awad H, Al-Feky M. Screening and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in a

- Tertiary Care Hospital in Cairo, Egypt. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:3257–3267. doi: 10.2147/OPTH.S383493
28. Goldstein GP, Leonard SA, Kan P, Koo EB, Lee HC, Carmichael SL. Prenatal and postnatal inflammation-related risk factors for retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2019;39(7): 964–973. doi: 10.1038/s41372-019-0357-2
 29. Shemesh R, Strauss T, Zaslavsky-Paltiel I, Lerner-Geva L, Reichman B, Wagnanski-Jaffe T; Israel Neonatal Network. Perinatal and neonatal risk factors for retinopathy of prematurity in very low birthweight, very preterm twins: a population-based study. *Eye (Lond).* 2023; 4. doi: 10.1038/s41433-023-02801-8
 30. Riddick R, Meilstrup A, Ansari PM, Ware J, Zepponi D, Smith A, Sawaya D, Mungan N, Garg MY. Clinical and Growth Correlates of Retinopathy of Prematurity in Preterm infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis and intestinal Perforation. *Res Sq.* 2023;rs.3.rs-3022247. doi: 10.21203/rs.3.rs-3022247/v1
 31. Fundora JB, Binenbaum G, Tomlinson L, Yu Y, Ying GS, Maheshwari A, Donohue P. Association of Surgical Necrotizing Enterocolitis and Its Timing with Retinopathy of Prematurity. *Am J Perinatol.* 2023;40(11): 1178–1184. doi: 10.1055/s-0041-1733785
 32. Tremblay S, Miloudi K, Chaychi S, Favret S, Binet F, Polosa A, Lachapelle P, Chemtob S, Sapicha P. Systemic inflammation perturbs developmental retinal angiogenesis and neuroretinal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(13): 8125–8139. doi: 10.1167/iov.13-12496
 33. Hong HK, Lee HJ, Ko JH, Park JH, Park JY, Choi CW, Yoon CH, Ahn SJ, Park KH, Woo SJ, Oh JY. Neonatal systemic inflammation in rats alters retinal vessel development and simulates pathologic features of retinopathy of prematurity. *J Neuroinflammation.* 2014;11: 87. doi: 10.1186/1742-2094-11-87
 34. Rzayev T, Celiker H, Aykut A, Cerit K, Koyuncuer A, Gucyetmez S, Ozdemir H, Memisoglu A, Bilgen H, Ozek E. Intestinal perforation after intravitreal low dose ranibizumab injection for the treatment of type 1 retinopathy of prematurity: A case report. *Eur J Ophthalmol.* 2023;33(4): NP70–NP74. doi: 10.1177/11206721221099249
 35. Aziz M, Prince JM, Wang P. Gut microbiome and necrotizing enterocolitis: Understanding the connection to find a cure. *Cell Host Microbe.* 2022;30(5): 612–616. doi: 10.1016/j.chom.2022.04.003
 36. Singh A, Mittal M. Neonatal microbiome – a brief review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(22): 3841–3848. doi: 10.1080/14767058.2019.1583738
 37. Tchirikov M, Schlubritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, Seliger G. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* 2018;46(5): 465–488. doi: 10.1515/jpm-2017-0027
 38. Jia J, Xun P, Wang X, He K, Tang Q, Zhang T, Wang Y, Tang W, Lu L, Yan W, Wang W, Hu T, Cai W. Impact of Postnatal Antibiotics and Parenteral Nutrition on the Gut Microbiota in Preterm Infants During Early Life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(4): 639–654. doi: 10.1002/jpen.1695
 39. Raba AA, O'Sullivan A, Miletin J. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: The impact of the altered gut microbiota and antibiotic exposure in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2021;110(2): 433–440. doi: 10.1111/apa.15559
 40. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, Weinstock GM, Sodergren E, Hall-Moore CM, Stevens HJ, Bennett WE Jr, Shaikh N, Linneman LA, Hoffmann JA, Hamvas A, Deych E, Shands BA, Shannon WD, Tarr PI. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(34): 12522–12527. doi: 10.1073/pnas.1409497111
 41. Mamas IN, Spandidos DA. Retinopathy of prematurity and neonatal gut microbiome: An interview with Professor Dimitra Skondra, Associate Professor of Ophthalmology and Vitreoretinal Surgeon at The University of Chicago (USA). *Exp Ther Med.* 2020;20(6): 294. doi: 10.3892/etm.2020.9424
 42. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J.* 2001;15(8): 1398–1403. doi: 10.1096/fj.00-0833hyp
 43. Wang Y, Hoeng JD, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO, Sun J, Antonopoulos DA, Chang EB, Claud EC. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J.* 2009;3(8): 944–954. doi: 10.1038/ismej.2009.37
 44. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J, Mai V. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2013;8(12): e83304. doi: 10.1371/journal.pone.0083304
 45. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, Shaikh N, Hoffmann JA, Linneman LA, Hamvas A, Khanna G, Rouggy-Nickless LC, Ndao IM, Shands BA, Escobedo M, Sullivan JE, Radmacher PG, Shannon WD, Tarr PI. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet.* 2016;387(10031): 1928–1936. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00081-7
 46. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, Gregory KE, Kroll JS, McMurtry V, Ferris MJ, Engstrand L, Lilja HE, Hollister EB, Versalovic J, Neu J. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017;5(1): 31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8
 47. Scuderi G, Troiani E, Minnella AM. Gut Microbiome in Retina Health: The Crucial Role of the Gut-Retina Axis. *Front Microbiol.* 2022;12: 726792. doi: 10.3389/fmicb.2021.726792
 48. Zysset-Burri DC, Morandi S, Herzog EL, Berger LE, Zinkernagel MS. The role of the gut microbiome in eye diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2023;92: 101117. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101117
 49. Skondra D, Rodriguez SH, Sharma A, Gilbert J, Andrews B, Claud EC. The early gut microbiome could protect against severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2020;24(4): 236–238. doi: 10.1016/j.jaapos.2020.03.010
 50. Cane G, Moal VL, Pagès G, Servin AL, Hofman P, Vouret-Craviari V. Up-regulation of intestinal vascular endothelial growth factor by Afa/Dr diffusely adhering Escherichia coli. *PLoS One.* 2007;2(12): e1359. doi: 10.1371/journal.pone.0001359
 51. Tran PM, Tang SS, Salgado-Pabón W. Staphylococcus aureus β-Toxin Exerts Anti-angiogenic Effects by Inhibiting Re-endothelialization and Neovessel Formation. *Front Microbiol.* 2022;13: 840236. doi: 10.3389/fmicb.2022.840236
 52. Westaway JAF, Huerlimann R, Kandasamy Y, Miller CM, Norton R, Staunton KM, Watson D, Rudd D. The bacterial gut microbiome of probiotic-treated very-preterm infants: changes from admission to discharge. *Pediatr Res.* 2022;92(1): 142–150. doi: 10.1038/s41390-021-01738-6
 53. Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, Sartor BR, Aliprantis AO, Charles JF. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(47): E7554–E7563. doi: 10.1073/pnas.1607235113
 54. Lee CC, Feng Y, Yeh YM, Lien R, Chen CL, Zhou YL, Chiu CH. Gut Dysbiosis, Bacterial Colonization and Translocation, and Neonatal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. *Front Microbiol.* 2021;12: 746111. doi: 10.3389/fmicb.2021.746111
 55. Frazer LC, Yakah W, Martin CR. Decreased Acetic Acid in the Stool of Preterm Infants Is Associated with an Increased Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *Nutrients.* 2022;14(12): 2412. doi: 10.3390/nu14122412
 56. Schreiner C, Müller A, Dresbach T. Microbiological Screening of Donor Human Milk. *Breastfeed Med.* 2023;18(12): 901–907. doi: 10.1089/bfm.2023.0155
 57. Kim ES, Calkins KL, Chu A. Retinopathy of Prematurity: The Role of Nutrition. *Pediatr Ann.* 2023;52(8): 303–308. doi: 10.3928/19382359-20230613-06
 58. Walsh C, Lane JA, van Sinderen D, Hickey RM. Human milk oligosaccharides: Shaping the infant gut microbiota and supporting health. *J Funct Foods.* 2020;72: 104074. doi: 10.1016/j.jff.2020.104074
 59. Bai WH, Gu DF, Dai Y, Chen YH, Yang ZM, Lu LJ. The relationship between probiotics and retinopathy of prematurity in preterm infants: A population-based retrospective study in China. *Front Pediatr.* 2023;11: 1055992. doi: 10.3389/fped.2023.1055992
 60. Cavallaro G, Villamor-Martinez E, Filippi L, Mosca F, Villamor E. Probiotic supplementation in preterm infants does not affect the risk of retinopathy of prematurity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2017;7(1): 13014. doi: 10.1038/s41598-017-13465-2

Информация об авторах

Наталья Владимировна Горбачева, ассистент кафедры офтальмологии с курсом ДПО, врач-офтальмолог КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница» Минздрава России, shashkevich2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5586-9796>

Светлана Ивановна Макогон, д.м.н., доцент, зав. кафедрой офтальмологии с курсом ДПО, зав. взрослым поликлиническим отделением КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница» Минздрава России, vvk_msi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>

Владимир Ильич Лебедев, к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии с курсом ДПО, зав. офтальмологическим отделением № 2 КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница» Минздрава России, главный внештатный специалист-офтальмолог Министерства здравоохранения Алтайского края, sibvil@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4840-3135>

Юлия Сергеевна Хлопкова, ассистент кафедры офтальмологии с курсом ДПО, yulyahlopkova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7615-2057>

Дарья Ивановна Иванова, ассистент кафедры офтальмологии с курсом ДПО, врач-офтальмолог КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница» Минздрава России, silence422@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1138-8904>

Information about the authors

Natalia V. Gorbacheva, Assistant of the Department of Ophthalmology with the course of additional professional training, ophthalmologist of the Altai Regional Ophthalmological Hospital, shashkevich2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5586-9796>

Svetlana I. Makogon, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Ophthalmology with the course of additional professional training, Head of the Department of Ophthalmology with the course of additional professional training, Head of the adult outpatient department of the Altai Regional Ophthalmological Hospital, vvk_msi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>

Vladimir I. Lebedev, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Ophthalmology with the course of additional professional training, Head of Ophthalmology Department No. 2 of the Altai Regional Ophthalmological Hospital, the main freelance specialist-ophthalmologist of the Ministry of Health of the Altai Region, sibvil@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4840-3135>;

Yuliya S. Khlopkova, Assistant of the Department of Ophthalmology with the course of additional professional training, yulyahlopkova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7615-2057>

Daria I. Ivanova, Assistant of the Department of Ophthalmology with the course of additional professional training, ophthalmologist of the Altai Regional Ophthalmological Hospital, silence422@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1138-8904>

Вклад авторов в работу:

Н.В. Горбачева: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

С.И. Макогон: концепция и дизайн исследования, редактирование.

В.И. Лебедев: редактирование.

Ю.С. Хлопкова: сбор и обработка материала.

Д.И. Иванова: сбор и обработка материала.

Authors' contributions:

N.V. Gorbacheva: concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text, editing.

S.I. Makogon: study concept and design, editing.

V.I. Lebedev: editing.

Yu.S. Khlopkova: collection and processing of material.

D.I. Ivanova: collection and processing of material.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Funding: The authors did not receive a specific grant for this study from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sectors.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 21.04.2024

Переработана: 24.04.2024

Принята к печати: 26.04.2024

Originally received: 21.04.2024

Final revision: 24.04.2024

Accepted: 26.04.2024