

(111)

Stan kliniczny dziecka przedwcześnie urodzonego a rozwój 3. stadium retinopatii wcześniaków

The relation between the clinical state of the premature and the development of 3rd stage of retinopathy of prematurity

Anna Niwald¹, Paweł Krajewski², Beata Orawiec¹, Andrzej Piotrowski², Mirosława Grałek³

¹Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

P.o. kierownik: dr n. med. Anna Niwald

²Z Oddziału Intensywnej Terapii i Anestezjologii Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Piotrowski

³Z Kliniki Okulistyki Instytutu - Pomnika „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek

Summary: The aim of the study was to determine the prognostic value of some pathologies related to prematurity in the development of stage 3 ROP in children with extremely low birth-weight. The group of 35 prematures with diagnosed 3rd stage ROP and 64 prematures without ROP was examined. The presence of the respiratory distress syndrome (RDS), persistent ductus arteriosus (PDA), necrotizing enterocolitis (NEC) and intraventricular haemorrhages (IVH) were analyzed. RDS was more frequent in prematures with 3rd stage ROP ($p=0.005$, $OR=3.59$). There was significant difference between the frequency of IVH in both groups ($p=0.03$), but the odds ratio was significantly high only in the children with the 3rd stage IVH ($OR=2.42$). PDA was diagnosed more frequently in children with 3rd stage ROP but the difference was not statistically significant ($p=0.152$, $OR=1.80$). There was significant difference between the groups when comparing the incidence of NEC ($p=0.03$, $OR=3.34$). The pathologies of the prematurity such as RDS, NEC and grade III IVH are the predictive factors for the development of stage 3 ROP ($p=0.03$, $OR=3.34$).

Słowa kluczowe: wcześniactwo, retinopatia wcześniaków, zespół zaburzeń oddychania, przetrwały przewód tętniczy, martwicze zapalenie jelit, krwawienie do komór mózgu.

Key words: prematurity, retinopathy of prematurity, respiratory distress syndrome, persistent ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis, intraventricular haemorrhage.

Retinopatia wcześniaków (retinopathy of prematurity – ROP) jest wazoproliferacyjnym uszkodzeniem siatkówki indukowanym niedotlenieniem. W związku z postępowaniem, który wciąż daje się zauważyć w dziedzinie intensywnej opieki neonatologicznej, wzrasta przeżywalność noworodków przedwcześnie urodzonych, w szczególności tych najbardziej niedojrzałych, u których ryzyko rozwoju retinopatii jest największe. W krajach wysoko rozwiniętych przeżycie wcześniaków urodzonych między 27. a 28. tygodniem ciąży sięga 90%, a urodzonych poniżej 33. tygodnia ciąży – 95% (1). Nie bez powodu więc mówi się obecnie o trzeciej epidemii tej choroby. Niektórzy autorzy podają nawet trzykrotny wzrost zachorowań na retinopatię wcześniaków w ciągu ostatnich 20 lat (2). W grupie wcześniaków urodzonych z bardzo małą masą ciała (VLBW – very low birth-weight), tj. poniżej 1250 g, choroba rozwija się u 30-50% dzieci (3,4). Progowe 3. stadium retinopatii, najważniejsze z punktu widzenia klinicznego, bo bezpośrednio zagrażające utracie widzenia, stwierdza się u 1,5-7% wcześniaków urodzonych z ekstremalnie małą masą ciała (ELBW – extremely low

birth-weight), poniżej 1000 g (3,5,6), oraz u 20% dzieci urodzonych z masą ciała poniżej 750 g (7).

W intensywnej opiece neonatologicznej nad dzieckiem przedwcześnie urodzonym problematyka dotycząca ROP wiąże się z innymi charakterystycznymi dla wcześniactwa zaburzeniami ze strony układu oddechowego, krążenia, pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Do grupy schorzeń rozwijających się na podłożu niedojrzałości wielonarządowej zalicza się oprócz ROP zespół zaburzeń oddychania (RDS – Respiratory Distress Syndrome), przetrwały przewód tętniczy (PDA – Persistent Ductus Arteriosus), martwicze zapalenie jelit (NEC – Necrotizing Enterocolitis) oraz krwawienia do komór mózgu (IVH – Intraventricular Haemorrhage). Zaburzenia te decydują o stanie klinicznym dziecka przedwcześnie urodzonego, a powikłania im towarzyszące mogą zaburzać prawidłowo przebiegający proces tworzenia i dojrzewania naczyń siatkówki.

Celem pracy jest określenie prognostycznego znaczenia wybranych patologii, związanych z wcześniactwem, dla powstania 3.

stadium retinopatii wcześniaków u dzieci urodzonych z ekstremalnie małą masą ciała.

Spośród dzieci, które przedwcześnie urodziły się w latach 1999-2003, badaniami objęto grupę 35 wcześniaków w wieku płodowym od 24. do 30. tygodnia ciąży, z masą urodzeniową od 450 g do 1000 g, u których rozwinęło się 3. stadium retinopatii wcześniaków (grupa ROP). Grupę porównawczą stanowiło 64 wcześniaków, urodzonych między 24. a 33. tygodniem ciąży, z porównywalną masą urodzeniową 450-1000 g, u których nie stwierdzono ROP lub rozwinęły się wczesne stadia choroby, które wycofały się bez leczenia.

W celu określenia czynników prognostycznych rozwoju 3. stadium ROP zebrano, poza danymi dotyczącymi masy urodzeniowej

ciała i wieku ciążowego, informacje kliniczne dotyczące współistniejących patologii, tj. RDS – ocenionego na podstawie objawów klinicznych i radiologicznych, IVH – z określeniem stopnia zaawansowania zmian w przeciemniaczkowym badaniu ultrasonograficznym, PDA – ocenionego w badaniu echokardiograficznym oraz NEC – potwierdzonego w badaniu radiologicznym.

Badania okulistyczne wcześniaków przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi standardami. Rozpoczęto je po upływie 4. tygodnia po urodzeniu i kontynuowano aż do momentu zakończenia procesu unaczynienia obwodowej siatkówki, tj. do 6. miesiąca po urodzeniu.

Dane opracowano statystycznie z wykorzystaniem testu t-Studenta oraz testu chi², przyjmując poziom istotności p < 0,05. Dla wszystkich

Wiek ciążowy (tygodnie) Gestational age (weeks)	Grupa ROP ROP group		Grupa porównawcza Comparison group		Współczynnik ryzyka (OR) Odds Ratio
	Liczba dzieci Number of children	%	Liczba dzieci Number of children	%	
24-25	13	37,14	10	15,63	3,19
26-27	13	37,14	21	32,81	1,21
28-29	5	14,29	20	31,25	0,37
30-33	4	11,43	13	20,31	0,51
Porównanie grup: p = 0,002 Comparison of groups: p = 0,002					

Tab. I. Porównanie wieku ciążowego w obu grupach.

Tab. I. Comparison of gestational age in both groups.

Masa urodzeniowa ciała (g) Birth weight (g)	Grupa ROP ROP group		Grupa porównawcza Comparison group		Współczynnik ryzyka (OR) Odds Ratio
	Liczba dzieci Number of children	%	Liczba dzieci Number of children	%	
450-600	8	22,86	4	6,25	4,44
601-750	8	22,86	15	23,44	0,97
751-900	11	31,42	20	31,25	1,01
901-1000	8	22,86	25	39,06	0,46
Porównanie grup: p = 0,030 Comparison of groups: p = 0,030					

Tab. II. Porównanie masy urodzeniowej ciała w obu grupach.

Tab. II. Comparison of birth weight in both groups.

RDS Respiratory Distress Syndrome	Grupa ROP ROP group		Grupa porównawcza Comparison group		Współczynnik ryzyka (OR) Odds Ratio
	Liczba dzieci Number of children	%	Liczba dzieci Number of children	%	
Tak Yes	27	77,14	31	48,44	3,59
Nie No	8	22,86	33	51,56	
Porównanie grup: p = 0,005 Comparison of groups: p = 0,005					

Tab. III. Występowanie zespołu zaburzeń oddychania w obu grupach.

Tab. III. Incidence of respiratory distress syndrome in both groups.

parametrów obliczono współczynnik ryzyka choroby (OR – *odds ratio*), przyjmując za znamiennej statystycznie jego wartość > 2 .

Oceniając wiek płodowy wcześniaków urodzonych z ekstremalnie małą masą ciała, stwierdzono, że był on znamiennej statystycznie niższy u dzieci z 3. stadium retinopatii ($p = 0,002$) i średnio wynosił 26,2 tygodnia w grupie ROP i 27,6 tygodnia w grupie porównawczej. Obliczone ryzyko rozwoju choroby było wysokie w grupie dzieci najbardziej niedojrzałych, urodzonych między 24. a 25. tygodniem ciąży (OR = 3,19) (tab. I).

Również istotnie statystycznie różniła się średnia masa urodzeniowa badanych dzieci ($p = 0,03$), osiągając wartość 776,8 g w grupie ROP i 840,0 g w grupie porównawczej. Stwierdzono wysokie ryzyko powstania 3. stadium retinopatii wcześniaków

u dzieci urodzonych z najniższą masą ciała 450-600 g (OR = 4,44) (tab. II).

Zespół zaburzeń oddychania wystąpił znamiennej statystycznie częściej w grupie ROP ($p = 0,005$). W grupie dzieci z RDS ryzyko rozwoju zaawansowanej retinopatii było wysokie, a obliczony współczynnik ryzyka 3. stadium ROP miał najwyższą wartość spośród wszystkich analizowanych jednostek chorobowych (OR = 3,59) (tab. III).

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w występowaniu krwawień do komór mózgu w obu badanych grupach ($p = 0,03$), ale ryzyko powstania 3. stadium ROP było znaczące jedynie w grupie dzieci z III stopniem IVH (OR = 2,42) (tab. IV).

Przetrzywały przewod tętniczy rozpoznano u 48,6% dzieci z retinopatią w porównaniu z 34,4% pozostałych wcześniaków, ale róż-

IVH (stopień) Intraventricular Haemorrhages (grade)	Grupa ROP ROP group		Grupa porównawcza Comparison group		Współczynnik ryzyka (OR) Odds Ratio
	Liczba dzieci Number of children	%	Liczba dzieci Number of children	%	
0	14	40,00	37	57,81	0,49
I-II	9	25,71	10	15,63	1,87
III	9	25,71	8	12,50	2,42
IV	3	8,58	9	14,06	0,54

Porównanie grup: $p = 0,030$
Comparison of groups: $p = 0,030$

Tab. IV. Występowanie krwawień do komór mózgu w obu grupach.

Tab. IV. Incidence of intraventricular haemorrhages in both groups.

PDA Persistent Ductus Arteriosus	Grupa ROP ROP group		Grupa porównawcza Comparison group		Współczynnik ryzyka (OR) Odds Ratio
	Liczba dzieci Number of children	%	Liczba dzieci Number of children	%	
Tak Yes	17	48,57	22	34,37	1,80
Nie No	18	51,43	42	65,63	

Porównanie grup: $p = 0,152$
Comparison of groups: $p = 0,152$

Tab. V. Występowanie przetrwałego przewodu tętniczego w obu grupach.

Tab. V. Incidence of persistent ductus arteriosus in both groups.

NEC Necrotizing Enterocolitis	Grupa ROP ROP group		Grupa porównawcza Comparison group		Współczynnik ryzyka (OR) Odds Ratio
	Liczba dzieci Number of children	%	Liczba dzieci Number of children	%	
Tak Yes	9	25,71	6	9,37	3,34
Nie No	26	74,29	58	90,63	

Porównanie grup: $p = 0,030$
Comparison of groups: $p = 0,030$

Tab. VI. Występowanie martwiczego zapalenia jelit w obu grupach.

Tab. VI. Incidence of necrotizing enterocolitis in both groups.

nice nie były statystycznie znamienne ($p = 152$), a obliczone ryzyko 3. stadium ROP było niskie ($OR = 1,80$) (tab. V).

Martwicze zapalenie jelit wystąpiło prawie trzykrotnie częściej u wcześniaków z grupy ROP ($p = 0,03$), a wartość obliczonego współczynnika ryzyka rozwoju retinopatii w grupie dzieci z NEC była wysoka ($OR = 3,34$) (tab. VI).

Uzyskane wyniki badań potwierdziły częstsze występowanie 3. stadium ROP u dzieci z najniższą masą urodzeniową i z najniższym wiekiem płodowym, ciężko chorych, z charakterystycznymi dla wcześniactwa zaburzeniami. Zwiększonego ryzyka rozwoju retinopatii w tej grupie dzieci dopatrywać się można w podobnych mechanizmach rozwoju chorób, w których podstaw leżą samo wcześniactwo i niedojrzałość wielonarządowa (5,7,8,9,10). W analizowanej grupie wcześniaków największe ryzyko powstania 3. stadium ROP stwierdzono u dzieci z RDS. Jest to jedno z najpoważniejszych powikłań wcześniactwa i rozwija się na podłożu niedojrzałości układu produkującego surfaktant. Otrzymane wyniki potwierdzają opinie tych autorów (6,11), którzy niedojrzałość płuc uznają za punkt wyjścia dalszych zaburzeń, w tym IVH, NEC, PDA, ale również dotyczących narządu wzroku. Pojawiające się w przebiegu RDS hipoksemia i wahania poziomu utlenowania krwi mogą niekorzystnie wpływać na prawidłowy proces waskularyzacji siatkówki. Zdaniem innych autorów (12,13) ważniejszą rolę w powstaniu zaawansowanej retinopatii odgrywają czynniki hemodynamiczne, związane ze zwiększonym przepływem płucnym wynikającym z drożności przetrwałego przewodu tętniczego. U wcześniaków zamknięcie przewodu jest opóźnione z powodu zmniejszonej wrażliwości ściany przewodu na tlen (10). Niestabilność krążenia w jego następstwie jest w opinii tych autorów istotniejszym czynnikiem ryzyka ROP od zaburzeń oddychania. W naszych badaniach, pomimo że 3. stadium retinopatii rozwijało się częściej u dzieci z PDA, różnice nie były statystycznie istotne. Natomiast czynnikiem prognostycznym rozwoju zaawansowanej retinopatii w przeprowadzonych przez nas badaniach były krwawienia do komór mózgu, które występowały w następstwie zaburzeń autoregulacji krążenia mózgowego. Wysokie ryzyko powstania 3. stadium ROP obserwowano u wcześniaków z III stopniem IVH. W przypadku IV stopnia ocenione ryzyko było małe, ale wynik nie jest miarodajny, ze względu na małą liczebność tej grupy, spowodowaną wysoką śmiertelnością. Podobnie Watss i wsp. (14) wymieniają IVH wśród znaczących czynników ryzyka 3. stadium ROP. W analizowanej grupie wcześniaków stwierdziliśmy również wysokie ryzyko powstania zaawansowanej retinopatii u dzieci z martwiczym zapaleniem jelit. Schorzenie to związane jest z niedojrzałością funkcjonalną, hormonalną, krążeniową i immunologiczną jelit, a w jego rozwoju znaczącą rolę odgrywa hipoksja (10). Wielu autorów uznaje NEC za czynnik ryzyka rozwoju retinopatii (6,12), inni nie stwierdzają podobnej zależności (9,15).

Otrzymane wyniki badań dowodzą współistnienia lub też współdziałania wymienionych patologii w powstaniu 3. stadium retinopatii wcześniaków. Z pewnością czynnikiem determinującym rozwój ROP jest niedojrzałość dziecka, a dodatkowo działające mechanizmy uszkadzające zaburzają procesy adaptacyjne po urodzeniu, również te w obrębie siatkówki. Wczesne wykrycie stanu zagrożenia rozwojem zaawansowanej retinopatii wcześniaków ma istotne znaczenie kliniczne w ustaleniu optymalnej opieki okulistycznej nad dziećmi przedwcześnie urodzonymi.

PIŚMIENNICTWO:

1. Ward R. M., Beachy J. C.: *Neonatal complications following preterm birth*. BJOG, 2003, 110, suppl. 8-16.
2. Fledelius H. C., Kjer B.: *Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish country. Epidemiological experience over 20 years*. Acta Ophthalmol Scand., 2004, 82, 38-41.
3. Mathew M. R., Fern A. I., Hill R.: *Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies?* Eye, 2002, 16, 538-542.
4. O'Connor M. T., Vohr B. R., Tucker R., Cashore W.: *Is retinopathy of prematurity increasing among infants less than 1250g birth weight?* J. Perinatol., 2003, 23, 673-678.
5. Kamper J., Feilberg Jorgensen N., Jonsbo F., Pedersen-Bjergaard L.: *The Danish national study in infants with extremely low gestational age and birthweight (the ETFOI study): respiratory morbidity outcome*. Acta Paediatr., 2004, 93, 225-232.
6. Lin H. J., Lin C. C., Tsai S. W., Lin H. C., Su B. H.: *Risk factors for retinopathy in very low birth-weight infants*. J. Chin. Med. Assoc., 2003, 66, 662-668.
7. Allegaert K., de Coen K., Devlieger H.: *Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study*. Br. J. Ophthalmol., 2004, 88, 239-242.
8. Holmstrom G., Broberger U., Thomassen P.: *Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity – a population based study*. Acta Ophthalmol. Scand., 1998, 76, 204-207.
9. Seiberth V., Linderkamp O.: *Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate stepwise analysis*. Ophthalmologica, 2000, 214, 131-135.
10. Szczapa J.: *Neonatologia*. PZWL, Warszawa, 2000, 191-198, 291-292, 317-322, 539-542.
11. Keszler M., Modanlou H. D., Brudno D. S., Clark F. I., Cohen R. S., Kaneta M. K., Davis J. M.: *Multicenter controlled clinical trial of high-frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome*. Pediatrics, 1997, 100, 593-599.
12. Arroe M., Peitersen B.: *Retinopathy of prematurity: review of a seven-year period in a Danish neonatal intensive care unit*. Acta Paediatr., 1994, 83, 501-505.
13. Gaugler C., Beladdale J., Astruc D., Schaffer D., Donato L., Simeoni U., Messer J.: *Retinopathy of prematurity: 10-year retrospective study at University Hospital of Strasbourg*. Arch. Pediatr., 2002, 9, 350-357.
14. Watts P., Adams G. G., Thomas R. M., Bunce C.: *Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity*. Br. J. Ophthalmol., 2000, 84, 596-599.
15. Gallo J. E., Jacobson L., Broberger U.: *Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity*. Acta Paediatr., 1993, 82, 829-934.

Praca wpłynęła do Redakcji 5.07.2004 r. (621).

Zakwalifikowano do druku 4.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Anna Niwald
Klinika Okulistyki Dziecięcej Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego
ul. Sporna 36/50
91-738 Łódź