

# I. Znaczenie retinopatii wcześniaków

**R**etinopatia wcześniaków (ROP – retinopathy of prematurity) jest ważną, możliwą do uniknięcia przyczyną ślepoty u dzieci na całym świecie. Jest jedną z głównych przyczyn utraty widzenia u dzieci <5 r.ż. w krajach rozwiniętych.<sup>1-6</sup>

Retinopatia wcześniaków jest uważana za główną przyczynę utraty wzroku u noworodków. Na całym świecie jest co najmniej 50 tys. dzieci niewidomych w wyniku ROP (Wood i wsp. 2021, Almutairi i wsp. 2024). W 2019 roku częstość występowania ślepoty spowodowanej ROP osiągnęła 32%. W ciągu ostatnich 30 lat częstość występowania umiarkowanej bądź ciężkiej utraty wzroku i ślepoty spowodowanej chorobami noworodkowymi wzrosła odpowiednio o 13,73 i 33,53%. Retinopatia wcześniaków jest główną przyczyną utraty wzroku związanej z okresem noworodkowo-niemowlęcym. W 2019 roku ROP spowodowała 101,6 tys. przypadków zaburzeń widzenia, w tym 49,1 tys. umiarkowanej utraty widzenia, 27,5 tys. ciężkiej utraty widzenia i 25,0 tys. ślepoty (Zhang i wsp. 2022). Częstość występowania ROP w Afryce i Azji Wschodniej była znacznie większa niż w innych regionach.

Szacuje się, że do 2050 roku częstość występowania umiarkowanej utraty wzroku wyniesie średnio 43,6 na 100 000 mieszkańców, ciężkiej utraty wzroku – 23,2 na 100 000 oraz ślepoty spowodowanej ROP – 31,9 na 100 000.

W ciągu ostatnich dwóch dekad współczynnik przeżycia wcześniaków w krajach rozwijających się wzrósł, co skutkowało zwiększeniem liczby przeżywających dzieci (Te Pas i wsp. 2017). W wyniku szybkiego postępu w opiece nad noworodkami retinopatia wcześniaków jest obecnie główną przyczyną utraty wzroku u dzieci, ale należy zaznaczyć, że zmniejszyła się liczba poważnych przypadków (McCormick i wsp. 2011, Zhang i wsp. 2022, Ye i wsp. 2022, Berrocal i wsp. 2022, Wu i wsp. 2023, Bhatnagar i wsp. 2023). Od czasu zalecenia w 2006 roku przesiewowych badań okulistycznych u wcześniaków badania te zyskują coraz większe znaczenie. Dzięki nim dzieci przedwcześnie urodzone mogą być poddane odpowiedniemu leczeniu, aby uniknąć nieodwracalnej utraty widzenia. Wprowadzenie leków anty-VEGF (anti vascular endothelial growth factor) przyczyniło się do dalszego zmniejszenia częstości utraty wzroku związanej z ROP. Wszystkie te działania przyczyniły się do obniżenia globalnego obciążenia ślepotą związaną z przedwczesnym porodem.<sup>7-11</sup>

Retinopatię wcześniaków najczęściej rozpoznaje się podczas badania przesiewowego przeprowadzanego przez wyspecjalizowanych okulistów. Wykorzystują oni do wizualizacji dna oka oftalmoskopię pośrednią. W celu uzyskania obrazów o szerokim polu widzenia stosuje się także kamery kontaktowe, które pozwalają na interpretację na miejscu lub na

zdalne przekazywanie obrazów ekspertom. Te techniki są bardzo pomocne w procesie diagnozowania ROP oraz stanowią podstawę do dalszych porównań. Nie należy jednak pomijać inwazyjnego aspektu tej metody badań kontaktowych.

Jako alternatywną, bardziej ekonomiczną opcję badawczą rozważa się także bezkontaktowe metody obrazowania dna oka za pomocą smartfonów. Niemniej jednak zazwyczaj mają one ograniczony zakres widzenia obszaru peryferyjnego. W każdym przypadku, niezależnie od wybranej metody wizualizacji dna oka, spójne i precyzyjne rozpoznanie retinopatii powinno opierać się na Międzynarodowej Klasyfikacji Retinopatii Wcześniaków, wydanie trzecie (ICROP3 – International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition) (Skalet i wsp. 2008, Blencowe i wsp. 2013, Wilson i wsp. 2012 i 2013, Brady i wsp. 2020, Al-Khaled i wsp. 2021, Dammann i wsp. 2022, Sobhy i wsp. 2023).<sup>12-15</sup> Różnice w jakości obrazu są główną przyczyną pogorszenia wydajności inteligentnych modeli diagnostycznych chorób w zastosowaniach klinicznych. Problemy z jakością obrazu są szczególnie widoczne w przypadku fotografii dna oka u dzieci ze względu na słabą współpracę pacjenta, co stwarza duże ryzyko błędnej diagnozy. W 2023 roku opracowano oparty na głębokim uczeniu się system oceny i poprawy jakości obrazu (DeepQuality) dna oka u niemowląt, aby usprawnić badania przesiewowe w zakresie retinopatii u niemowląt. Algorytmy stosowane w głębokim uczeniu się są coraz bardziej zaawansowane. Integracja modeli diagnostycznych DeepQuality i sztucznej inteligencji może znacznie poprawić wydajność w wykrywaniu ROP. Badanie to może stanowić ważny punkt odniesienia dla rozwoju innych inteligentnych systemów przesiewowych chorób opartych na obrazach.<sup>16</sup>

#### Piśmiennictwo

1. Wu PY, Fu YK, Lien RL, et al. Systemic Cytokines in Retinopathy of Prematurity. *Journal of Personalized Medicine* 2023;13(2):291.
2. Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child* 2017;102:853–7.
3. Hong EH, Shin YU, Cho H. Retinopathy of prematurity: a review of epidemiology and current treatment strategies. *Clin Exp Pediatr* 2022;65(3):115–26.
4. Yu Y, Wang J, Chen F, et al. Study protocol for prognosis and treatment strategy of peripheral persistent avascular retina after intravitreal anti-VEGF therapy in retinopathy of prematurity. *Trials* 2020;21:493.
5. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84(2):77–82.
6. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatric Research* 2013;74(suppl 1):35–49.
7. Zhang RH, Liu YM, Dong L, et al. Prevalence, years lived with disability, and time trends for 16 causes of blindness and vision impairment: findings highlight retinopathy of prematurity. *Front Pediatr* 2022;10:735335.
8. Athikarisamy SE, Lam GC. Screening and surveillance for retinopathy of prematurity: A Wilson and Jungner framework approach. *J Glob Health* 2023;13:03028.
9. Ye X, Wang J, Zhong X, et al. Association of sex with the global burden of vision impairment caused by neonatal preterm birth: An analysis from the global burden of disease study 2019. *Front Public Health* 2022;10:938228.
10. Bhatnagar A, Skrehot HC, Bhatt A, et al. Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the US From 2003 to 2019. *JAMA Ophthalmol* 2023;141(5):479–85.
11. Berrocal AM, Fan KC, Al-Khersan H, et al. Retinopathy of Prematurity: Advances in the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity Using a Single Center Approach. *Am J Ophthalmol* 2022;233:189–215.
12. Fielder AR, Quinn GE, Paul Chan RV, et al. Retinopathy of prematurity classification updates: possible implications for treatment. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2022;26(3):109–12.

13. Al-Khaled T, Valikodath NG, Patel SN, et al. Addressing the third epidemic of retinopathy of prematurity through telemedicine and technology: a systematic review. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2021;58(4):261-9.
14. Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol* 2023;65(5):625-31.
15. Brady CJ, D'amico S, Campbell JP. Telemedicine for retinopathy of prematurity. *Telemedicine and e-Health* 2020;26(4):556-64.
16. Li L, Lin D, Lin Z, et al. DeepQuality improves infant retinopathy screening. *npj Digit Med* 2023;6:192.

## II. Częstość występowania

Każdego roku przedwcześnie rodzi się około 15 mln dzieci.<sup>1</sup> Częstość występowania przedwczesnych porodów wzrasta na całym świecie i jest zróżnicowana w skali międzynarodowej (odpowiednio 5–18% w niektórych krajach Europy i Afryki).<sup>2–4</sup> Częstość występowania retinopatii wcześniaków (ROP – retinopathy of prematurity) jest bardzo zróżnicowana w poszczególnych krajach. W regionach o mniej rozwiniętej opiece perinatalnej jest większa, ponieważ w tych miejscach choroba może rozwinąć się u dzieci z większą masą urodzeniową i w wyższym wieku ciążowym.<sup>2,5</sup>

Zestawienie badań dotyczących częstości występowania ROP uzyskano za pośrednictwem baz danych PubMed i Google Scholar. Zbadano przyczyny regionalnego zróżnicowania częstości występowania tej choroby. Różnice w zakresie zwiększonej częstości występowania retinopatii, obserwowane w krajach o niskich dochodach, wynikały najprawdopodobniej z dostępności zasobów. Poród przedwczesny może prowadzić do różnych powikłań. Znaczenie mają dwie kluczowe zmienne wpływające na zmniejszenie ogólnej zachorowalności i śmiertelności, a co za tym idzie, występowania ROP i utraty widzenia z jej powodu. Jest to wdrożenie protokołu badań przesiewowych i wprowadzenie leczenia z kontrolowanym użyciem tlenu. Ważna jest przede wszystkim dostępność odpowiednich zasobów umożliwiających rozpoznanie i możliwie najwcześniejsze leczenie ROP.<sup>6</sup> Istotne są również: odpowiednia profilaktyka, staranne monitorowanie i postępowanie zgodne z zasadami badań przesiewowych pod kątem ROP, a także odpowiednia terapia rozpoczęta we właściwym czasie.

Częstość występowania ROP jest ściśle powiązana z wiekiem płodowym i urodzeniową masą ciała. Szczególnie narażone na wystąpienie retinopatii są wcześniaki skrajnie niedojrzałe, urodzone <28 t.c. Od czasu pierwszego opisu w latach 40. XX wieku na całym świecie zaobserwowano trzy fazy „epidemii ROP”, tj. okresów zwiększonej częstości występowania. Fazy epidemii retinopatii wcześniaków są związane z historią medycyny i rozwojem opieki neonatologicznej oraz okulistyki. Istnieją trzy główne fazy, które były wynikiem zmian w praktykach medycznych i technologii stosowanych w opiece nad wcześniakami.

Pierwsza faza: lata 1940–1950. W latach 1940–1950 nastąpił wzrost liczby przypadków ślepoty wśród wcześniaków. Przyczyna początkowo była nieznana, później zidentyfikowana została jako związana z nadmiernym stosowaniem tlenu w inkubatorach. W 1951 roku dr Terry odkrył, że nadmiar tlenu stosowany u wcześniaków był przyczyną rozwoju retinopatii wcześniaków. W efekcie tego odkrycia zredukowano stężenia tlenu stosowane w inkubatorach, co skutkowało zmniejszeniem liczby przypadków ROP.

Druga faza: lata 1970–1980. W latach 1970–1980, dzięki postępowi w technologii medycznej, zwiększyły się szanse przeżycia bardzo małych wcześniaków (<1500 g urodzeniowej masy ciała). Choć stosowanie tlenu było bardziej kontrolowane, zwiększona przeżywalność wcześniaków o ekstremalnie niskiej masie ciała przyczyniła się do ponownego wzrostu przypadków ROP. Epidemię ograniczyło zwiększenie monitorowania tlenu oraz rozwój metod leczenia ROP, takich jak krioterapia i laseroterapia.

Trzecia faza: od lat 90. XX wieku do współczesności. Zastosowanie intensywnej terapii neonatologicznej, w tym nowoczesnych technik wentylacji i monitorowania, przyczyniło się do dalszego zwiększenia przeżywalności noworodków urodzonych przedwcześnie. Nadal wysoka częstość występowania ROP współcześnie ma związek z przeżywalnością skrajnie niedojrzałych wcześniaków. Działaniem ograniczającym wzrost częstości występowania retinopatii było wprowadzenie bardziej zaawansowanych metod leczenia, takich jak terapia anty-VEGF (przeciwciała monoklonalne przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń) oraz dalsze doskonalenie opieki neonatologicznej i monitorowania tlenu.

Retinopatia wcześniaków przechodziła przez różne fazy epidemii, które były związane z różnymi etapami rozwoju medycyny neonatologicznej i opieki nad wcześniakami. Zmiany te obejmowały odkrycia naukowe dotyczące przyczyn ROP, modyfikacje praktyk klinicznych oraz wprowadzenie nowych metod leczenia, które miały na celu zmniejszenie częstości i ciężkości tej choroby.

Doniesienia naukowe dotyczące występowania retinopatii wcześniaków nadal podkreślają wagę tej choroby.

W międzynarodowych analizach Vermont Oxford Network mediana częstości występowania ciężkiej ROP spadła z 9% w 2005 roku do 6% w 2011 roku. W 2010 roku 15% wszystkich wcześniaków, u których rozwinęło się jakiegokolwiek stadium ROP, doświadczyło znacznego pogorszenia widzenia lub utraty widzenia. Kolejne 15% wykazywało łagodne lub umiarkowane upośledzenie widzenia. W latach 2011–2014 częstość występowania choroby pozostała na podobnym poziomie. Około 65% niedowidzących z powodu ROP urodziło się w regionach o średnich dochodach, a 6,2% (4,3–8,9%) wszystkich osób z pogorszeniem widzenia z powodu ROP urodziło się >32 t.c.<sup>7,8</sup>

Mimo znacznego postępu w opiece perinatalnej w ciągu ostatnich dziesięcioleci wskaźnik występowania retinopatii wcześniaków w skali globalnej stopniowo się zwiększa.<sup>9–12</sup>

W Polsce według Rejestru Badań Przesiewowych Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie częstość urodzeń wcześniaków <33 t.c. określa się na ok. 21% wszystkich dzieci urodzonych przedwcześnie (4881 przypadków w 2020 roku). W 2019 roku liczba urodzeń w Polsce wynosiła 376 192 i zmniejszyła się o blisko 13 tys., tj. o 3,5% w porównaniu z rokiem poprzednim. W tej liczbie 27 957 dzieci urodziło się przed ukończeniem 37 t.c. (7,4% wszystkich urodzeń), a 21 174 przedwcześnie i z urodzeniową masą ciała poniżej 2500 g (co stanowi 5,6% wszystkich urodzeń). W 2022 roku liczba urodzeń w Polsce wynosiła 306 155 i zmniejszyła się ponownie, o blisko 26 576, tj. 8,7%, w porównaniu z rokiem poprzednim.

Odsetek urodzeń przedwczesnych w naszym kraju wynosi 5,5–7,4%, co daje szacunkowo 10 miejsce w Unii Europejskiej.

Na podstawie analizy danych 3000 dzieci słabowidzących z archiwum Polskiego Związku Niewidomych oraz ośrodków i szkół dla dzieci słabowidzących z lat 1979–1999 ustalono, że w analizowanych latach liczba dzieci z niepełnosprawnością wzroku wzrosła o 70%. W tym retinopatia wcześniaków w 19,01% wszystkich przyczyn była powodem

ślepoty bądź poważnego pogorszenia widzenia. W ciągu ostatnich 20 lat XX wieku zaszły istotne zmiany w epidemiologii ślepoty, m.in. odsetek dzieci z niepełnosprawnością wzrokową spowodowaną ROP wzrósł z 8,1% do 54,5% w podgrupie dzieci do 3 r.ż. w populacji wszystkich niepełnosprawnych wzrokowo dzieci w tym wieku, a częstość występowania innych przyczyn w tym samym czasie uległa znacznemu zmniejszeniu. Wiązało się to z poprawą opieki perinatologicznej i w następstwie tego – z poprawą przeżywalności skrajnie niedojrzałych wcześniaków. Wraz z rozwojem nowoczesnej opieki neonatologicznej, w tym oddziałów intensywnej terapii noworodków i wentylacji mechanicznej oraz innych nowych technologii, przeżywały wcześniaki skrajnie niedojrzałe, skutkiem czego występowanie ROP wzrosło.<sup>13</sup> W latach 1974–1998 retinopatia wcześniaków w poważnych stadiach pogarszających widzenie dotyczyła 14,14% młodych członków Polskiego Związku Niewidomych w wieku do 24 r.ż. Odsetek ten zmniejszył się do 10,71% w wieku 0–24 lata w latach 1999–2004.

Analizy przeprowadzone w latach 1998–2004 ujawniły zmianę przyczyn ślepoty i znacznej utraty widzenia u dzieci i młodzieży w porównaniu z analogicznymi badaniami przeprowadzonymi w latach 1974–1998. Odsetek ROP jako przyczyny utraty wzroku sukcesywnie się zmniejszał. Miał na to wpływ postępujący rozwój okulistyki dziecięcej i nowych metod leczenia oraz poprawa dostępności terapii.<sup>14</sup> Niestety nie ma podobnych opracowań z lat późniejszych. Niemniej praktyka kliniczna i możliwości aktualnie stosowanych metod terapii pozwalają sądzić, że wymagająca leczenia, zaawansowana ROP jest skutecznie leczona i obecnie nie stanowi już w Polsce tak znaczącego problemu.

Jeśli chodzi o inne kraje, to według opublikowanych danych w Niemczech w ostatnich latach rocznie rodzi się około 60 000 wcześniaków. Wskaźnik przeżycia wynosi około 80%. Spośród nich około 3600 skrajnie niedojrzałych wcześniaków urodzonych <28 tygodnia wieku płodowego wymaga terapii jeszcze na oddziałach noworodkowych. Szacuje się, że rocznie w Niemczech odbywa się około 70 000 ambulatoryjnych badań kontrolnych niemowląt i małych dzieci, które wymagają kompetentnej oceny okulistycznej. W ostatnich latach nie zaobserwowano wzrostu odsetka niemowląt z ciężkim przebiegiem retinopatii wcześniaków. W krajach o wysokich dochodach częstość występowania innych strukturalnych i funkcjonalnych problemów układu wzrokowego waha się od 3% do 25%.<sup>15</sup>

W USA w latach 2009–2018 częstość występowania retinopatii wcześniaków u noworodków urodzonych do 30 t.c. w stopniu zaawansowania wymagającym leczenia wzrosła z 3,4% do 5,3%.<sup>16</sup>

Przegląd literatury naukowej i przedstawione przez autorów wyniki metaanalizy z roku 2020 (Raghuveer i Zackula) świadczą o utrzymującej się powadze problemu.<sup>17</sup> Częstość występowania retinopatii wcześniaków w Stanach Zjednoczonych wykazuje tendencję wzrostową. W USA według publikacji Bashinsky (2017) oraz Nair (2022) ROP rozpoznawano ogółem u około 14 000 wcześniaków rocznie. W tym u 7,8–10,7% pacjentów rozwija się choroba w stadium wymagającym terapii. Badanie grupy CRYO-ROP wykazało, że 66% niemowląt z masą urodzeniową niższą niż 1250 g i 82% niemowląt z masą urodzeniową niższą niż 1000 g miało retinopatię, a 400–600 niemowląt rocznie traciło wzrok z powodu ROP.<sup>18,6</sup> Według publikacji z roku 2023 (Lyon i wsp.) spośród 70 000 niemowląt poddawanych co roku badaniom przesiewowym w kierunku retinopatii wcześniaków w Stanach Zjednoczonych tylko u 43% rozwija się ROP, a u poniżej 10% ROP wymagająca leczenia. Podobnie jest w Chinach (Hu i wsp. 2023). Może to wynikać z rosnącego wskaźnika

przeżywalności skrajnie niedojrzałych wcześniaków (<25 t.c.) i dążenia do wyższego nasycenia tlenem w pierwszym okresie życia. Wyniki dwu nowych badań kohortowych sugerują stopniowe zwiększanie docelowych wartości saturacji tlenem w miarę dojrzewania wcześniaków, aby zmniejszyć częstość występowania ROP bez zwiększania śmiertelności. Istnieją dowody na to, że oprócz ciągłego monitorowania nasycenia tlenem w zmniejszeniu ryzyka rozwoju ROP mogą pomóc mleko kobiece, witamina A i kwasy tłuszczowe omega-3.<sup>17</sup>

Wieloośrodkowy audyt przeprowadzony w Wielkiej Brytanii (2017 rok) wykazał, że 4% dzieci urodzonych z masą urodzeniową poniżej 1500 g potrzebowało leczenia z powodu retinopatii wcześniaków (Adams i wsp. 2017, Woods i wsp. 2023).<sup>2</sup>

W Iranie (Azami i wsp. 2018, Zarei i wsp. 2019) ogólna częstość występowania retinopatii wcześniaków wyniosła w 2018 roku 23,5%. Wykazano spadek częstości występowania z 77,9% w grupie 24–25 t.c. do 1,1% w grupie 30–31 t.c. W 2019 roku częstość występowania ROP była równa 27,28%.<sup>19,20</sup>

Częstość występowania ROP w roku 2018 w Kenii wyniosła 41,7% (Onyango i wsp. 2018, Wang i wsp. 2019). Większość przypadków została zidentyfikowana jako stadium 1 lub 2. Częstość występowania ROP w stopniu zaawansowania zagrażającym utratą widzenia wyniosła 20,9%. Wytyczne dotyczące badań przesiewowych wdrożono w 2018 roku. W Nigerii (Wang i wsp. 2019) częstość występowania retinopatii wyniosła 47,2%, a wcześniej, jak podają w badaniu przeprowadzonym w 2015 roku Adio i wsp., w 2014 roku – 15%, w tym połowa przypadków wymagała leczenia.<sup>21–23</sup> ROP stanowi istotny problem również w Egipcie (Noor i wsp. 2022).

AsianNeo, pierwsze badanie mające na celu porównanie praktyk dotyczących ROP wdrożonych w ośmiu krajach azjatyckich, w zamyśle autorów umożliwi zrozumienie różnic i ułatwi poprawę jakości opieki medycznej poprzez wymianę doświadczeń (Youn i wsp. 2023).

W krajach o wysokim dochodzie choroba występuje przede wszystkim u niemowląt urodzonych <28 t.c.<sup>8</sup> Częstość jej występowania zmniejsza się wraz ze wzrostem wieku płodowego. W 32 tygodniu życia płodowego naczynia siatkówki są już stosunkowo dobrze rozwinięte, dlatego u wcześniaków w tym wieku i starszych rzadko rozwijają się poważne stadia ROP.<sup>24</sup>

Dokładne dane na temat częstości występowania ROP w różnych krajach podają Nair i wsp. w dużym opracowaniu z roku 2022.<sup>6</sup>

Autorzy zajmujący się tym zagadnieniem uważają, że w krajach o niskim i średnim dochodzie „trzecia epidemia” trwa nadal. Analizy przeprowadzone przez badaczy w tych regionach wskazują, że większość niemowląt, u których rozwijają się poważne stadia ROP, urodzona jest po 29 tygodniu wieku ciążowego. Przebieg choroby u bardziej dojrzałych wcześniaków różni się od przebiegu choroby u urodzonych skrajnie przedwcześnie. Różnice mają źródło w regionalnych uwarunkowaniach, które wiążą się z trudnościami w zakresie badań przesiewowych, a także różnymi możliwościami i dostępnością terapii.<sup>8</sup>

Retinopatia wcześniaków wciąż odgrywa istotną rolę i pozostaje interdyscyplinarnym wyzwaniem dla okulistów dziecięcych i neonatologów.

Pandemia COVID-19 miała zmienny wpływ na monitorowanie wcześniaków. W niektórych krajach, w których wpływ był duży, wzrok z powodu ROP mogło utracić więcej niemowląt niż w okresie poprzedzającym pandemię. Należałoby wyciągnąć wnioski z analizy danych, aby zaplanować postępowanie na wypadek ewentualnej kolejnej pandemii (Gilbert i Todd 2023).