

УДК 615.816

Миткинов О.Э., Дашибалов А.А., Линхоева С.Б., Бутаков А.Ю.

ВОПРОСЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПОДГОТОВКИ К ОТЛУЧЕНИЮ ОТ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Государственное автономное учреждение здравоохранения
«Республиканский перинатальный центр» Министерства здравоохранения
Республики Бурятия. 670047, г. Улан-Удэ, ул. Пирогова 15б.*

Резюме. Пролонгированная искусственная вентиляция легких связана с повышением риска развития бронхолегочной дисплазии и неблагоприятных неонатальных исходов. С другой стороны, «неудачная экстубация» может привести к запуску каскадных механизмов «вентилятор-индуцированного повреждения легких». Одним из важных решений данной проблемы считается медикаментозная подготовка, которая рассматривается не только как индуктор успешной экстубации, но и как метод профилактики бронхолегочной дисплазии. В статье представлен анализ рандомизированных клинических исследований, на которые опираются современные клинические рекомендации по лечению респираторного дистресс-синдрома. Применение кофеина прочно вошло в рутинную практику после проведенного в 2006-2011 годах исследования CAP Trial. Кортикостероиды оказывают разностороннее биологическое воздействие на развивающийся организм. Преимущества ранней постнатальной стероидной терапии могут не перевесить реальный и потенциальный вред их назначения. В мета-анализах, опубликованных в 2017-2018 годах, отмечено, что имеются явные краткосрочные преимущества раннего применения кортикостероидов, но сложно учесть риски отдаленных неврологических исходов. Оптимальные схемы назначения пока не определены. Перспективным является раннее использование ингаляционных кортикостероидов особенно у глубоко недоношенных младенцев.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром, бронхолегочной дисплазия, экстубация.

Mitkinov O.E., Dashibalov A.A., Linkhoeva S.B., Butakov A.Yu.

DRUG PREPARATION FOR WEANING FROM MECHANICAL VENTILATION IN PREMATURE NEWBORNS

*Republican perinatal center of the Ministry of health of the Republic of Buryatia,
670047 15b Pirogova str. Ulan-Ude*

Abstract. Mechanical ventilation in newborns increases the risk of bronchopulmonary dysplasia and poor neonatal outcomes. Early extubation is a desirable treatment option, but premature and unprepared extubation is dangerous. Drug preparation is an important method of induction of successful extubation and prevention of bronchopulmonary dysplasia. The review presents an analysis of randomized clinical trials that form modern clinical guidelines for the treatment of respiratory distress syndrome. The use of caffeine has become in the routine practice after the CAP Trial conducted in 2006-2011. Corticosteroids have a diverse biological effect on the developing organism. The benefits of early postnatal steroid therapy may not outweigh the real and potential harm to their use. The benefits of early postnatal steroid therapy are combined with real and potential harm to their use. Meta-analyses published in 2017-2018 showed clear short-term benefits of early use of corticosteroids. But it is difficult to take into account the risks of long-term neurological outcomes. Optimal assignment schemes have not yet been determined. Early use of inhaled corticosteroids, especially in very premature babies, is promising.

Key words: Respiratory Distress Syndrome, bronchopulmonary dysplasia, extubation.

Респираторная поддержка является основой лечения дыхательной недостаточности при респираторном дистресс-синдроме (РДС) и развивается в тесной связи с антенатальными технологиями профилактики РДС, методами первичной реанимации и физиологическими принципами выхаживания новорожденных детей. Эволюция технологии респираторной поддержки демонстрирует ее влияние на неонатальные исходы.

При выборе метода респираторной терапии в настоящее время абсолютное предпочтение отдается неинвазивным способам вентиляции, технологическое развитие которых привело к созданию целого направления в респираторной медицине. Однако даже в современ-

ную эпоху неинвазивной респираторной поддержки традиционная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) является часто используемым методом. При этом доказано, что пролонгированная ИВЛ связана с повышением рисков развития смертельного исхода, бронхолегочной дисплазии, неблагоприятных неврологических исходов. С другой стороны, «неудачная экстубация», приводящая к неадекватности респираторной поддержки, способна запустить каскадные механизмы «вентилятор-индуцированного повреждения легких», что катастрофически может сказаться на неонатальном исходе. У глубоко недоношенных новорожденных процесс отлучения от искусственной вентиляции легких может занять несколько дней, или даже недель.

Первой задачей, стоящей перед клиницистами, является медикаментозная подготовка к предстоящей экстубации.

Терапия кофеином. Согласно клиническим рекомендациям «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» 2016 года [1] медикаментозная подготовка к экстубации включает применение кофеина в нагрузочной (20 мг/кг/сут) и поддерживающей (5 мг/кг/сут) дозах.

В Европейском консенсусе по лечению РДС 2019 года [2] кофеин рекомендован в нагрузочной (20 мг/кг/сут) и поддерживающей (5-10 мг/кг/сут) дозах с указанием, что увеличение дозировки в два раза может еще больше повысить эффективность экстубации, но может быть связано с повышением риска внутричерепного кровоизлияния, развития гипертонуса и судорог.

Применение кофеина не только для увеличения эффективности экстубации, но и для профилактики бронхолегочной дисплазии (БЛД) у глубоко недоношенных младенцев вошло в рутинную практику после проведенного в 2006-2011 годах исследования CAPTrial [3]. Данное исследование проведено в 9 центрах США, Канады, Австралии и Великобритании у 1932 детей с массой тела при рождении от 500 до 1250 грамм. По результатам данного исследования применение кофеина способствовало более ранней экстубации, уменьшению частоты развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) и улучшению респираторных показателей. Анализ отдаленных исходов показал, что дети, получавшие кофеин, имели лучшие показатели нейромоторного развития, познания, поведения и общего состояния здоровья.

В исследовании Lodha A. et al. (2019) [4] у 2108 новорожденных, родившихся с гестационным возрастом менее 29 недель, раннее применение кофеина (в первые 2 суток жизни) показало снижение частоты развития БЛД, открытого артериального протока и тяжелых неврологических нарушений. При анализе отдаленных исходов было выявлено снижение риска развития церебрального паралича и нарушения слуха.

Несмотря на полученные к настоящему времени рекомендации по раннему использованию кофеина при респираторной поддержке у недоношенных новорожденных [5-9], исследование Amaro S.M. et al. (2018) [10] было вынужденно прервано в связи с более высоким уровнем летальности в группе детей получавших кофеин. В данном исследовании дети, родившиеся на 23-30 неделе беременности были рандомизированы в две группы (кофеин – плацебо) с целью определить влияние кофеина на возраст успешной экстубации. Промежуточный анализ у 83 пациентов (кофеин – 41, плацебо – 42) показал более высокую смертность в группе кофеина (22% против 12%), в связи с чем исследование было прекращено.

В большом количестве исследований кофеин рассматривается как важный катаболический агент, применение которого снижает скорость прибавки веса и соответственно требует пересмотра нутритивной поддержки [11-13].

Постнатальные стероиды. Антенатальное применение стероидов для повышения зрелости легких плода с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома является одним из самых значительных достижений в перинатальной медицине за последние 40 лет. Наоборот, использование постнатальных стероидов для профилактики или лечения хронических заболеваний легких у недоношенных детей было менее успешным и связано с неблагоприятными последствиями для развития нервной системы [14-17].

Несмотря на все усилия по оптимизации неинвазивной респираторной поддержки, многие дети продолжают требовать пролонгированной ИВЛ с риском развития вентилятор-

индуцированного повреждения легких и БЛД. В настоящее время имеется более 50 рандомизированных контролируемых исследований, изучающих риски и преимущества различных схем приема кортикостероидов.

Кортикостероиды оказывают разностороннее биологическое воздействие на развивающееся легкое. Стимуляция легочной сурфактантной системы рассматривается как наиболее важный эффект, но, поскольку эти препараты изменяют экспрессию большого количества генов, они влияют на созревание легких и несколькими другими способами. Существуют доказательства того, что глюкокортикоиды индуцируют гены, связанные с синтезом белков сурфактанта, синтазы жирных кислот, эпителиального натриевого канала и мембранной белковой натрий/калиевой АТФазы, а также нескольких антиоксидантных ферментов, включая каталазу, глутатионпероксидазу и две супероксиддисмутазы. Глюкокортикоиды также увеличивают экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, который может ингибировать альвеоляризацию и приводить к аномально большим альвеолам [18-22].

Многочисленные исследования эффективности и безопасности постнатальной стероидной терапии постараемся суммировать в обзоре двух мета-анализов, опубликованных в 2017-2018 годах.

В мета-анализе Cochrane Neonatal Group (2017) [23] систематизированы 32 рандомизированных клинических исследования, включивших 4395 недоношенных новорожденных, имеющих риск развития БЛД. Все дети получали раннюю (начало в возрасте менее 8 дней) кортикостероидную терапию. Основными изучаемыми исходами были: смертность, БЛД и отдаленные исходы, включающие слепоту, глухоту, церебральный паралич и нейросенсорную инвалидизацию. Вторичными изучаемыми исходами были: неудачная экстубация, необходимость в домашней кислородотерапии и тяжелые неонатальные осложнения (сепсис, синдром «утечки воздуха», открытый артериальный проток, тяжелое внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, некротический энтероколит, желудочно-кишечные кровотечения, перфорация кишечника и тяжелая ретинопатия).

Не выявлено влияние постнатальной стероидной терапии на снижение неонатальной смертности, смертности в 36 недель постконцептуального возраста, или в более позднем возрасте.

Раннее назначение кортикостероидов снижало частоту возникновения БЛД (RR 0,87; 95% CI 0,81-0,93) как в 28 дней постнатального возраста, так и в 36 недель постконцептуального возраста. Более эффективным был дексаметазон (RR 0,71; 95% CI 0,62-0,81), в то время как для гидрокортизона результаты не были статистически значимыми (RR 0,91; 95% CI 0,8-1,05).

Ранние кортикостероиды снижали частоту неудачной экстубации в течение 72 часов (RR 0,85; 95% CI 0,75-0,95), в течение 7 дней (RR 0,76; 95% CI 0,68-0,85), в течение 14 дней (RR 0,77; 95% CI 0,62-0,97) и в течение 28 дней (RR 0,84; 95% CI 0,72-0,98).

При анализе других вторичных исходов применение кортикостероидов статистически значимо увеличивало риск гипергликемии, гипертонии, гипертрофической кардиомиопатии, желудочно-кишечных кровотечений и желудочно-кишечной перфорации. При этом не выявлено влияние на частоту некротизирующего энтероколита. Некоторые из осложнений в большей степени связаны с терапией дексаметазоном, чем с гидрокортизоном, включая гипергликемию, желудочно-кишечные кровотечения и желудочно-кишечную перфорацию.

Только с дексаметазоном связано снижение риска развития открытого артериального протока и ретинопатии любой тяжести.

Результаты не показали влияния на частоту инфекции, синдрома «утечки воздуха», тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции или легочного кровотечения.

Анализ показал увеличение риска развития церебрального паралича (RR 1,42; 95% CI 1,06-1,91) и незначительное влияние на частоту нейросенсорной инвалидизации (RR 1,09; 95% CI 0,89-1,33). Также отмечено значительное увеличение частоты диагностированных неврологических отклонений (RR 1,81; 95% CI 1,33-2,47), хотя исследования сильно разнятся по возрасту исследуемых детей с неврологической симптоматикой. Увеличение частоты це-

ребрального паралича в большей степени связано с применением дексаметазона (RR 1,75; 95% CI 1,2-2,55), чем для гидрокортизона (RR 1,05; 95% CI 0,66-1,66).

Не выявлено существенного влияния на другие отдаленные результаты: слепоты, глухоты, формализованного психометрического тестирования, аномальной электроэнцефалограммы, поведенческих проблем или повторной госпитализации в младенчестве.

В мета-анализе Zeng L. et al. (2018) [24] оценено 47 рандомизированных клинических исследований, включающих 6747 участников. Пациенты были распределены по гестационному возрасту (экстремально недоношенные < 28 недель; недоношенные 28-37 недель), и по массе тела при рождении (экстремально низкая < 1000 г; очень низкая 1000-1500 г; низкая 1500-2500 г). Схемы дексаметазона были классифицированы по срокам начала (раннее начало < 7 дней; позднее начало > 7 дней), общей дозе (низкая доза \leq 3 мг/кг; высокая доза > 3 мг/кг), и по продолжительности лечения (кратковременно \leq 3 дня; долгосрочно > 3 дня). Оценивались следующие исходы: БЛД в 36 недель постконцептуального возраста; БЛД в 28 дней постнатального возраста; смерть до 36 недель постконцептуального или 28 дней постнатального возраста; диагноз церебрального паралича в отдаленном периоде.

Анализ показал, что использование дексаметазона независимо от дозы снижало риск развития БЛД (OR 0,29; 95% CI 0,14-0,52). Высокие дозы дексаметазона были связаны с более низким риском развития БЛД в 36 недель постконцептуального возраста в сравнении с гидрокортизоном (OR 2,53; 95% CI 1,2-5,68), беклометазоном (OR 2,75; 95% CI 1,23-6,78) и низкими дозами дексаметазона (OR 1,99; 95% CI 1,04-3,91).

При оценке вероятности лучшего результата в профилактике БЛД на первом месте дексаметазон в высокой дозе (91,2%), далее флутиказон (78,8%), дексаметазон в низкой дозе (56%), будесонид ингаляционно (54,9%), гидрокортизон (34,2%), беклометазон (28%) и плацебо (6,9%).

Наиболее эффективными для дексаметазона были режимы назначения: раннее начало – высокая доза – длительное лечение; на втором месте раннее начало – низкая доза – длительное лечение. Позднее начало и кратковременное лечение имели худшие результаты.

Риск развития церебрального паралича был наиболее высоким при использовании больших доз дексаметазона. Согласно вероятностной методике наиболее безопасным было применение низких доз дексаметазона (76,8%), далее беклометазон (46,6%), гидрокортизон (31,4%) и высокие дозы дексаметазона (26,9%). Следует отметить, что 5 исследований были прекращены на ранних этапах по соображениям безопасности, причем 2 из них в связи с желудочно-кишечными кровотечениями.

Риск развития церебрального паралича при использовании различных режимов назначения стероидов не выявил статистически значимых различий. Для ингаляционных стероидов флутиказона и будесонида отсутствует достаточное количество отдаленных результатов.

В группе детей с экстремальной недоношенностью только будесонид показал эффективное снижение риска БЛД!

В заключении данного мета-анализа все же указано, что оптимальные схемы назначения постнатальных стероидов до сих пор сложно определить. Наиболее оптимальным с точки зрения эффективности/безопасность выглядит раннее начало дексаметазона в низких дозах коротким курсом. Будесонид выглядит наиболее эффективным у экстремально недоношенных детей, но рекомендации не готовы из-за отсутствия долгосрочных данных по безопасности.

Таким образом, преимущества ранних постнатальных стероидов могут не перевесить реальный или потенциальный вред их назначения. Имеются явные краткосрочные преимущества – ранняя успешная экстубация и снижение риска БЛД. На настоящий момент методологическое качество долгосрочных исследований не позволяет анализировать риски отдаленных неврологических исходов.

Заключение. Проблема успешного и раннего отлучения глубоко недоношенного ребенка от инвазивной ИВЛ чрезвычайно сложна и актуальна. Медикаментозная подготовка занимает важное место не только как индуктор успешной экстубации, но и всегда рассматривается как важнейший метод профилактики развития бронхолегочной дисплазии. Естест-

венно, что применяемые препараты имеют весьма значимые побочные эффекты, в связи с чем международные и российские рекомендации по назначению ранней постнатальной стероидной терапии чрезвычайно осторожны.

Список литературы:

1. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации. под редакцией академика РАН Н.Н. Володина. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. 2016. 38 с.
2. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Te Pas A., Plavka R., Roehr C.C., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Visser G.H.A., Halliday H.L. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome 2019 update. *Neonatology*. 2019. 115 (4). 432-450.
3. Schmidt B., Anderson P., Doyle L., Dewey D., Grunau R.E., Asztalos E. The caffeine for apnea of prematurity (CAP) trial: preliminary outcomes at 5 years. *Pediatric Research*. 2011. 70 (55). 24.
4. Lodha A., Entz R., Synnes A., Creighton D., Yusuf K., Lapointe A., Yang J., Shah P.S. Early Caffeine Administration and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants *Pediatrics*. 2019. 143. 1.
5. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Visser G.H.A., Halliday H.L. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2016 update. *Neonatology*. 2017. 111 (2). 107-125.
6. Schmidt B., Roberts R.S., Anderson P.J., Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*. 2017. 171 (6). 564-572.
7. Mürner-Lavanchy I. M., Doyle L.W., Schmidt B. Neurobehavioral outcomes 11 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2018. 141 (5). e20174047.
8. Puia-Dumitrescu M., Smith P.B., Zhao J., Soriano A., Payne E.H., Harper B. Dosing and Safety of Off-label Use of Caffeine Citrate in Premature Infants. *The Journal of pediatrics*. 2019. 211. 27-32.
9. Álvarez-Fuente M., Moreno L., Mitchell J.A. Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. *Pediatric research*. 2019. 85 (4). 432-441.
10. Amaro C.M., Bello J.A., Jain D., Ramnath A., D'Ugard C., Vanbuskirk S., Bancalari E., Claire N. Early caffeine and weaning from mechanical ventilation in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2018. 196. 52-57.
11. McCreedy A., Bird S., Brown L.J., Shaw-Stewart J., Chen Y.F. Effects of maternal caffeine consumption on the breastfed child: a systematic review. *Swiss medical weekly*. 2018. 148. 3940. DOI: 10.4414/sm.w.2018.14665.
12. Philip R.K., Ismail A., Murphy B., Mirza A., Quinn C., Dunworth M. Caffeine treatment for apnea of prematurity and the influence on dose-dependent postnatal weight gain observed over 15 years. *Journal of Caffeine and Adenosine Research*. 2018. 8 (3). 99-106.
13. Endesfelder S., Straub E., Scheuer T., Schmitz T., Buhner C. Antioxidative effects of caffeine in a hyperoxia-based rat model of bronchopulmonary dysplasia. *Respiratory research*. 2019. 20 (1). 88.
14. Halliday H. L. Update on postnatal steroids. *Neonatology*. 2017. 111 (4). 415-422.
15. Halliday H. L. Postnatal steroids: still a dilemma for neonatologists and parents? *Archives of Disease in childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2018. 103 (6). 500-502.
16. Buyuktiryaki M., Dizdar E.A., Okur N. Postnatal hydrocortisone therapy for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Annals of Medical Research*. 2019. 26 (12). 2990-6.

17. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. 5. DOI: 10.1002/14651858.cd001146.pub2.
18. Baden M., Bauer C.R., Colle E., Klein G., Taeusch H.W. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1972. 50 (4). 526-534.
19. Taeusch H.W., San Wang N., Baden M., Bauer C.R. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome: II. Pathology. *Pediatrics.* 1973. 52(6). 850-854.
20. Le P. P., Friedman J.R., Schug J. Glucocorticoid receptor-dependent gene regulatory networks. *PLoS genetics.* 2005. 1 (2) e16. doi: 10.1371/journal.pgen.0010016.
21. Grier D. G., Halliday H. L. Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. *Treatments in respiratory medicine.* 2004. 3 (5). 295-306.
22. Ahmed E., Sansac C., Assou S. Lung development, regeneration and plasticity: From disease physiopathology to drug design using induced pluripotent stem cells. *Pharmacology & therapeutics.* 2018. 183. 58-77.
23. Doyle L.W., Cheong J.L., Ehrenkranz R.A., Halliday H.L. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017. 10.
24. Zeng L., Tian J., Song F., Li W., Jiang L., Gui G., Zhang Y., Ge L., Shi J., Sun X., Mu D., Zhang L. Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a network meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition.* 2018. 103 (6). 506-511.

References:

1. Management of newborns with respiratory distress syndrome. Clinical recommendations. edited by academician of the RAS N.N. Volodin. Russian Association of Perinatal Medicine Specialists. 2016. 38 c.
2. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Te Pas A., Plavka R., Roehr C.C., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Visser G.H.A., Halliday H.L. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome 2019 update. *Neonatology.* 2019. 115 (4). 432-450.
3. Schmidt B., Anderson P., Doyle L., Dewey D., Grunau R.E., Asztalos E. The caffeine for apnea of prematurity (CAP) trial: preliminary outcomes at 5 years. *Pediatric Research.* 2011. 70 (55). 24.
4. Lodha A., Entz R., Synnes A., Creighton D., Yusuf K., Lapointe A., Yang J., Shah P.S. Early Caffeine Administration and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants *Pediatrics.* 2019. 143. 1.
5. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Visser G.H.A., Halliday H.L. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2016 update. *Neonatology.* 2017. 111 (2). 107-125.
6. Schmidt B., Roberts R.S., Anderson P.J., Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. *JAMA pediatrics.* 2017. 171 (6). 564-572.
7. Mürner-Lavanchy I. M., Doyle L.W., Schmidt B. Neurobehavioral outcomes 11 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *Pediatrics.* 2018. 141 (5). e20174047.
8. Puia-Dumitrescu M., Smith P.B., Zhao J., Soriano A., Payne E.H., Harper B. Dosing and Safety of Off-label Use of Caffeine Citrate in Premature Infants. *The Journal of pediatrics.* 2019. 211. 27-32.
9. Álvarez-Fuente M., Moreno L., Mitchell J.A. Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. *Pediatric research.* 2019. 85 (4). 432-441.
10. Amaro C.M., Bello J.A., Jain D., Ramnath A., D'Ugard C., Vanbuskirk S., Bancalari E., Claire N. Early caffeine and weaning from mechanical ventilation in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of pediatrics.* 2018. 196. 52-57.

11. McCreedy A., Bird S., Brown L.J., Shaw-Stewart J., Chen Y.F. Effects of maternal caffeine consumption on the breastfed child: a systematic review. *Swiss medical weekly*. 2018. 148. 3940. DOI: 10.4414/sm.w.2018.14665.
12. Philip R.K., Ismail A., Murphy B., Mirza A., Quinn C., Dunworth M. Caffeine treatment for apnea of prematurity and the influence on dose-dependent postnatal weight gain observed over 15 years. *Journal of Caffeine and Adenosine Research*. 2018. 8 (3). 99-106.
13. Endesfelder S., Straub E., Scheuer T., Schmitz T., Buhner C. Antioxidative effects of caffeine in a hyperoxia-based rat model of bronchopulmonary dysplasia. *Respiratory research*. 2019. 20(1). 88.
14. Halliday H. L. Update on postnatal steroids. *Neonatology*. 2017. 111 (4). 415-422.
15. Halliday H. L. Postnatal steroids: still a dilemma for neonatologists and parents? *Archives of Disease in childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2018. 103 (6). 500-502.
16. Buyuktiryaki M., Dizdar E.A., Okur N. Postnatal hydrocortisone therapy for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Annals of Medical Research*. 2019. 26 (12). 2990-6.
17. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. 5. DOI: 10.1002/14651858.cd001146.pub2.
18. Baden M., Bauer C.R., Colle E., Klein G., Taeusch H.W. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1972. 50 (4). 526-534.
19. Taeusch H. W., San Wang N., Baden M., Bauer C.R. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome: II. Pathology. *Pediatrics*. 1973. 52 (6). 850-854.
20. Le P.P., Friedman J.R., Schug J. Glucocorticoid receptor-dependent gene regulatory networks. *PLoS genetics*. 2005. 1 (2) e16. doi: 10.1371/journal.pgen.0010016.
21. Grier D. G., Halliday H. L. Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. *Treatments in respiratory medicine*. 2004. 3 (5). 295-306.
22. Ahmed E., Sansac C., Assou S. Lung development, regeneration and plasticity: From disease pathophysiology to drug design using induced pluripotent stem cells. *Pharmacology & therapeutics*. 2018. 183. 58-77.
23. Doyle L.W., Cheong J.L., Ehrenkranz R.A, Halliday H.L. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. 10.
24. Zeng L., Tian J., Song F., Li W., Jiang L., Gui G., Zhang Y., Ge L., Shi J., Sun X., Mu D., Zhang L. Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a network meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2018. 103 (6). 506-511.