

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ АПНОЭ НЕДОНОШЕННЫХ**К. Р. Дильмурадова, З. Х. Икромова, Ш. Н. Худайбердиева**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: дыхательные нарушения, апноэ, лечение, недоношенные, новорожденные.**Tayanch soʻzlar:** nafas olish buzilishi, apnoe, davolash, muddatidan oldin tugʻilgan chaqaloqlar, yangi tugʻilgan chaqaloqlar.**Key words:** respiratory disorders, apnea, treatment, newborns.

Авторами представлен литературный обзор современных проблем апноэ недоношенных и пути их решения.

MUDDATIDAN OLDIN TUGʻILGAN CHAQALOQLAR APNOESINING ZAMONAVIY MUAMMOLARI**K. R. Dilmuradova, Z. X. Ikromova, Sh. N. Xudayberdiyeva**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Mualliflar erta tugʻilgan chaqaloqlar apnoesining zamonaviy muammolari va ularni hal qilish yoʻllarining adabiy sharhini taqdim etdilar.

MODERN PROBLEMS OF APNEA OF PREMATURE NEWBORNS**K. R. Dilmuradova, Z. X. Ikromova, Sh. N. Xudayberdiyeva**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

The authors present a literature review of modern problems of apnea of premature newborns and ways to solve them.

Основой всех жизненных процессов в живом организме является обеспечение всех органов и тканей кислородом. После рождения ребенка эта функция возлагается на его органы дыхания, которые с первых минут жизни претерпевают постнатальные изменения и адаптируются к новым условиям жизни, то есть испытывают наибольший стресс.

Синдром дыхательных расстройств (СДР), по данным ВОЗ (2021), занимает одно из первых мест в структуре перинатальной смертности. Чаще встречается у недоношенных детей, реже - у доношенных. К.А.Сотникова (1980) указывает, что термин «синдром дыхательных расстройств» является условным. Наиболее частой формой дыхательных расстройств у недоношенных является апноэ[6]. По данным Е.В. Волянюк (2013), около 25% недоношенных детей имеют апноэ недоношенных, которое обычно начинается на 2-3-й день после рождения и, лишь изредка, в первый день. Апноэ в первый день жизни может указывать на врожденные пороки или повреждения центральной нервной системы (ЦНС). Апноэ, которое развивается на 14 день после рождения у здорового младенца, может означать тяжелую болезнь (например сепсис) и не может рассматриваться как апноэ недоношенных [2].

Апноэ у недоношенных детей является одной из наиболее значительных проблем перинатологии, подчеркивая важность раннего и целенаправленного вмешательства для предотвращения потенциально серьезных последствий. Исследования показывают, что заболеваемость АН инверсно коррелирует с гестационным возрастом: оно встречается у 85% детей, рожденных до 34 недель гестации, и почти у всех детей, рожденных до 30 недель гестации или с массой тела при рождении менее 1000 г. Такая высокая заболеваемость подчеркивает необходимость внимания к этой проблеме в неонатальной практике [28].

У недоношенных новорождённых с увеличением гестационного возраста уменьшается частота апноэ, так что к 43-44 недель постконцептуального возраста она сравнима с частотой апноэ у доношенных детей. Иногда апноэ недоношенных исчезают к 37 неделе [4].

Апноэ может быть при синдроме аспирации мекония. По статистическим данным средней показатель проявления отхождения мекония составляет 4,5-20 %, а в среднем этот показатель достигает 10%, несмотря на должный уход врачей и головное расположение плода. И тем самым выявилось, что основным фактором проявления данного процесса является региональная особенность. Статистические данные показывают, что смертность при данном синдроме составляет 2,5%, и занимает 7-ое место в мире в структуре смертности новорожденных [5].

Апноэ недоношенных – один из наиболее частых диагнозов в отделениях интенсивной

терапии. Несмотря на частоту апноэ у недоношенных, неизвестно, вредны ли рецидивирующие апноэ, брадикардия и гипоксемия у недоношенных детей. Исследования развития респираторного контроля у неполовозрелых животных и недоношенных детей облегчили понимание патогенеза и лечения апноэ недоношенных. Однако отсутствие последовательных определений, практики мониторинга и консенсуса относительно клинической значимости приводит к значительным различиям в практической перинатологии [13]. Апноэ недоношенных (АН) является частым осложнением преждевременных родов и может быть классифицировано как центральное, обструктивное или смешанное. Центральное АН характеризуется отсутствием или недостаточностью дыхательного стимула вследствие незрелости дыхательного центра в стволе мозга. При обструктивном АН у ребенка наблюдаются дыхательные усилия, но воздух не поступает в легкие из-за обструкции (верхних) дыхательных путей. Смешанное АН чаще всего встречается у недоношенных детей и характеризуется сочетанием центрального и обструктивного апноэ. АН часто сопровождается десатурацией кислорода и/или брадикардией. Число апноэ у (очень) недоношенных детей прогрессивно увеличивается в течение первых 4-5 недель жизни, а затем имеет тенденцию к снижению в последующие недели [16]. АН ассоциировано с нарушениями развития нервной системы и ретинопатией недоношенных [24].

По определению Американской академии педиатрии апноэ - это период без вдоха, длящийся 20 секунд, сопровождается брадикардией и/или цианозом. Периоды апноэ чаще возникают при уменьшении продолжительности беременности. Несмотря на то, что апноэ может возникнуть только из-за преждевременных родов, в некоторых случаях у ребенка, оно может быть спровоцировано периодами гипоксии, нарушениями обмена веществ, внутричерепной патологией и инфекциями. [4;8].

Большинство эпизодов апноэ у недоношенных детей являются смешанными явлениями, при которых затруднение воздушного потока приводит к центральной паузе апноэ или наоборот [13].

Апноэ у недоношенных детей является значительной проблемой в неонатальной медицине, требующей внимательного наблюдения и управления для обеспечения благополучия этих уязвимых пациентов. АН особенно распространено среди детей, рожденных до 37 недель беременности, с увеличением риска сокращения гестационного возраста и уменьшения массы тела при рождении [30]. Почти все дети, рожденные до 28 недель гестации или с массой тела менее 1000 граммов, сталкиваются с АН. Это состояние обычно улучшается с возрастом, однако у детей, рожденных на самых ранних сроках, апноэ может сохраняться даже после достижения доношенного возраста. В отличие от апноэ у доношенных детей, которое часто вызвано серьезными заболеваниями, АН может быть частью нормального развития недоношенных детей, хотя оно также может указывать на наличие более серьезных проблем [14].

В связи с малым гестационным возрастом недоношенные новорожденные характеризуются относительно незрелым развитием органов по сравнению с доношенными, что делает их уязвимыми к неблагоприятным условиям перинатальной среды, являющихся предиктором риска их поражения, особенно головного мозга. В этом ракурсе, исследование Раджу Т.Н.К. и соавторов (2017) направлено на изучение комплексных проблем, связанных с недоношенностью и разработку стратегии для минимизации неврологических и физических нарушений, которые могут возникнуть при преждевременных родах [26].

Апноэ является распространенным состоянием у недоношенных детей из-за незрелости механизмов контроля дыхания. Действительно, заболеваемость увеличивается с более молодым гестационным возрастом и меньшим весом при рождении, поражая 25% детей с массой тела менее 2500 г и 80% детей с массой тела менее 1000 г. Рецидивирующее апноэ может привести к дыхательной недостаточности, легочному кровотечению, нарушению функции сердца и легких, внутричерепному кровоизлиянию, аномальному развитию нервной системы и даже внезапной смерти. Таким образом, уровень инвалидности и смертности младенцев могут быть значительно снижены за счет раннего и эффективного клинического вмешательства [8].

Степень незрелости и выраженность клинических симптомов обратно коррелируют с гестационным возрастом. Эта незрелость проявляется в виде длительного апноэ с сопут-

ствующей брадикардией или десатурацией или короткими дыхательными паузами, периодическим дыханием и периодической гипоксией. Эти проявления включены в клиническую диагностику апноэ недоношенных, но нет единого мнения о минимальных критериях, необходимых для диагностики [27].

Апноэ является наиболее известным симптоматическим индикатором незрелого контроля дыхания, а брадикардия или десатурация являются частыми последствиями длительного апноэ [12]. Смешанное апноэ может начинаться либо с обструктивного дыхания, либо с центрального апноэ. Обструктивное апноэ связано с отсутствием нервно-мышечного контроля верхних дыхательных путей, но все три типа апноэ связаны с незрелостью ствола мозга [12;23]. Смешанное апноэ с потерей проходимости верхних дыхательных путей в конце центральной паузы является наиболее распространенным типом в отделениях интенсивной терапии, а смешанные или обструктивные явления составляют большинство апноэ [11].

Неконтролируемое или продолжительное АН может привести к развитию бронхолегочной дисплазии и ретинопатии у недоношенных детей, а также к повышению риска детской смертности. Эти потенциальные краткосрочные и долгосрочные последствия подчеркивают важность раннего выявления и эффективного лечения АН [7].

Несмотря на то, что АН может проходить спонтанно по мере созревания дыхательной системы, неконтролируемое или продолжительное состояние может привести к серьезным осложнениям, таким как бронхолегочная дисплазия и ретинопатия недоношенных. Отсутствие четкого подхода "первой линии" лечения и золотого стандарта подчеркивает потребность в дополнительных исследованиях для разработки стандартизированных протоколов лечения и управления АН.

В литературе четко определены клинически значимые апноэ у младенцев (дыхательные паузы длительностью >20 секунд или >10 секунд, если они связаны с брадикардией или десатурацией кислорода), но нет единого мнения о продолжительности апноэ, степени изменения сатурации кислорода или тяжести брадикардии, которую следует считать патологической. Хотя лица, осуществляющие уход, могут успешно реагировать на случаи апноэ с помощью лекарств (а также физических и механических вмешательств) в отделении интенсивной терапии, остается не доказанным, имеют ли такие вмешательства какие-либо долгосрочные эффекты.

Один из наиболее эффективных препаратов, цитрат кофеина, в настоящее время предназначен только для краткосрочного применения и в ограниченном гестационном возрасте. Клиницисты часто используют лекарства, не указанные в инструкции, одобренные для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которая часто встречается у недоношенных детей, полагая, что такое лечение также оказывает влияние на АН, хотя эта связь никогда не была продемонстрирована [14].

АН ассоциировано с нарушениями развития нервной системы и ретинопатией недоношенных [24]. Кроме того, лечение апноэ с помощью инвазивной искусственной вентиляции легких может привести к вторичному повреждению легких, тем самым увеличивая риск развития бронхолегочной дисплазии (БЛД).

Кислород и кофеин являются стандартными методами лечения апноэ благотворно влияют как на центральные, так и на периферические механизмы контроля дыхания. Механизм раннего использования этих вмешательств для дальнейшего развития системы респираторного нейронного контроля до сих пор остаётся неизвестным [20].

В почках кофеин увеличивает скорость клубочковой фильтрации и оказывает мочегонное действие, что делает его полезным в определенных клинических ситуациях, особенно при необходимости регуляции водно-солевого обмена [17].

В последнем анализе Кохрейна (2023) представлен обзор 22 исследований, в которых приняли участие 1776 недоношенных детей. Показано, что кофеин улучшает важные клинические результаты, в нескольких исследованиях, в которых кофеин сравнивали с другими метилксантинами, разницы в смертности, БЛД и продолжительности пребывания в стационаре практически не наблюдалось или не было. Данные о влиянии кофеина по сравнению с другими метилксантинами на долгосрочное развитие и побочные эффекты весьма неопределенны. Хотя кофеин или другие метилксантины широко используются у недоношенных детей, прямых доказательств в пользу выбора того, какой именно метилксантин нужно ис-

пользовать, мало. Необходимы дополнительные исследования, особенно в отношении экстремально недоношенных детей, рожденных до 28 нед гестации[18].

По данным исследования Philip R. K. et al.(2018) цитрат кофеина (ЦК) – это самый распространенный метилксантин, повсеместно используемый для лечения открытого артериального протока(ОАП), который встречается примерно у 85% детей, рожденных на сроке менее 34 недель беременности. Он является основой фармакологического лечения апноэ при ОАП более 30 лет и часто назначается глубоко недоношенным детям до достижения ими постменструального возраста 32–34 недель. Также авторами было показано, что терапия кофеином при АН снижает частоту бронхолегочной дисплазии и повышает выживаемость новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) без нарушений нервно-психического развития в возрасте 18–21 месяца. Кофеин является одним из наиболее часто назначаемых препаратов в современной неонатальной практике. Его эффективность, переносимость, широкий терапевтический индекс и запас безопасности сделали его препаратом выбора при АН, и его часто используют кумулятивно в течение многих недель с потенциальными катаболическими эффектами, которые могут повлиять на первоначальный набор веса у этой уязвимой группы населения. Кофеин легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и является стимулятором центральной нервной системы. Основным механизмом действия — антагонист аденозиновых рецепторов, которые представляют собой рецепторы, связанные с G-белком. Кофеин является конкурентным ингибитором фермента цАМФ-фосфодиэстеразы, который превращает циклический АМФ в его нециклическую форму, тем самым позволяя цАМФ накапливаться в клетках. Циклический АМФ участвует в активации протеинкиназы А, чтобы начать фосфорилирование специфических ферментов, используемых в синтезе глюкозы. Блокируя его выведение, кофеин усиливает и продлевает действие адреналина и адреналиноподобных препаратов. Циклический АМФ также напрямую увеличивает частоту сердечных сокращений, а кофеин увеличивает скорость метаболизма и потребление кислорода. Метилксантины увеличивают расход энергии независимо от физической активности, а также улучшают усвоение углеводов у младенца. Исследования показали, что кофеин также снижает висцеральный кровоток в кишечнике новорожденного. Кофеин является мочегонным средством, действие которого основано на дифференциальной экспрессии аденозиновых рецепторов А1. Кофеин увеличивает клубочковую фильтрацию (вызывая диурез) за счет воздействия на афферентные артериолы и снижает реабсорбцию натрия (вызывая натрийурез) на уровне проксимальных канальцев. На моделях бабуинов с недоношенностью и респираторным дистрессом кофеин был связан с удвоением диуреза. Вышеупомянутые механизмы действия в совокупности способствуют катаболическому эффекту кофеина в период новорожденности и, таким образом, отрицательно влияют на увеличение веса[24], что имеет важное значение, особенно для недоношенных с экстремально низкой массой тела. Авторы приходят к заключению Хотя ряд мер оптимизирован для содействия постнатальному набору веса недоношенных детей, близкому к идеальной внутриутробной кривой роста, не уделение достаточного внимания одному из наиболее широко используемых катаболических агентов в неонатологии сомнительно и требует бдительности. Дополнительные меры питания могут быть предложены тем, кто длительное время подвергался воздействию кофеина[22].

В исследовании E.E. Williams и соавторов (2020) продемонстрировано, что у недоношенных новорожденных (ГВ <34 нед) после внутривенного введения нагрузочной дозы цитрата кофеина отмечается как кратковременное увеличение электрической активности диафрагмы, так и активация дыхательной функции (на 20-й минуте отмечалось увеличение минутного объема вентиляции ($p=0,034$) и снижение пикового давления на вдохе ($p=0,049$) [29].

Оптимальная доза кофеина для недоношенных детей до настоящего времени недостаточно изучена. Mohammed S. с соавторами (2015) стремились сравнить эффективность и безопасность высоких и низких доз цитрата кофеина при апноэ недоношенных (АН) и успешной экстубации недоношенных детей на искусственной вентиляции легких. Сравнивали высокую дозу (нагрузка 40 мг/кг/день и поддерживающая доза 20 мг/кг/день) и низкую дозу (нагрузка 20 мг/кг/день и поддерживающая доза 10 мг/кг/день) кофеина цитрата у недоношенных детей. Обследованные недоношенные были меньше <32 недель сроком геста-

ции, АН выявлен в течение первых 10 дней жизни. Всего было включено 120 новорожденных (по 60 в каждой группе). Высокие дозы кофеина были связаны со значительным снижением частоты неудач экстубации у недоношенных детей на искусственной вентиляции легких ($p < 0,05$), частоты апноэ ($p < 0,001$) и количества дней документированного апноэ ($p < 0,001$). Высокие дозы кофеина были связаны со значительным увеличением количества эпизодов тахикардии ($p < 0,05$) без существенного влияния на решение врача воздержаться от употребления кофеина. Авторы пришли к выводу что использование более высокой, чем действующая стандартная, дозы кофеина может снизить вероятность неудачной экстубации у недоношенных детей на искусственной вентиляции легких и частоту АН без значительных побочных эффектов. [19].

Рекомендованная на сегодняшний день терапия АН с кофеином часто сталкивается с серьезными проблемами. Дискутабельными остаются такие вопросы применения кофеина у недоношенных новорожденных как: оптимальный режим дозирования, сроки и продолжительность терапии, необходимость терапевтического лекарственного мониторинга и различные клинические результаты [27]. Однако в нескольких новых исследованиях предоставляются ценные ссылки для определения оптимальной начальной дозы, адаптации поддерживающей дозы, улучшения процесса принятия клинических решений, а затем для содействия достижению консенсуса по этим сложным проблемам [17; 10].

Рандомизированное исследование Prakash R. et al. (2021) позволили сделать вывод, что обязательное продолжение терапии кофеином до 34 недель постконцептуального возраста в некоторых группах недоношенных, по-видимому, не снижает риск рецидива апноэ. Необходимы более крупные исследования, в которых конкретно изучаются глубоко недоношенные дети, чтобы дать четкие рекомендации о том, когда прекратить терапию [25]. Препараты группы метилксантинов назначают недоношенным детям для профилактики апноэ и основного фактора в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на протяжении более 50 лет, с 1970-х гг. [6]. В недавнем литературном обзоре Ленюшкиной А. А. и соавторов (2023) представлены современные данные о применении кофеина цитрата у недоношенных [3]. Кофеина цитрат является препаратом первого выбора среди других метилксантинов из-за его более длительного периода полураспада, более широкой терапевтической терапии, экономической эффективности и меньшего показателя в мониторинговых препаратах по сравнению с другими препаратами данной группы, в частности с теофиллином [2] и аминофиллином.

Режим дозирования: для детей, не получавших ранее терапию препаратом кофеина цитрата рекомендуемой стартовой нагрузочной дозой является 20 мг/кг в сутки путем медленной внутривенной инфузии в течение 30 мин. Начиная со второго дня терапии, рекомендуемая «поддерживающая» дозировка - 5 мг/кг в сутки путем медленной внутривенной инфузии в течение 10 мин. Препарат допускается разводить следующими растворами: декстрозой - 5% раствором для внутривенного введения (50 мг/мл), натрия хлоридом - раствором для инъекций или растворителем для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9% (9 мг/мл). В отсутствие терапевтического эффекта при лечении кофеина цитратом рецидивирующих апноэ, повторяющихся на фоне терапии кофеина цитратом, допускается увеличение «поддерживающей» дозировки препарата до 10 мг/кг в сутки, разделенных на 2 приема с интервалом в 12 ч. [1].

Стандартную дозу цитрата кофеина обычно назначают для лечения апноэ недоношенных; однако некоторые недоношенные дети хорошо реагируют на терапию, а другие нет. Фенотип АОП объясняется исключительно незрелым контролем дыхательной системы в результате преждевременных родов, но существуют также важные генетические влияния. Guo H.L и соавт. (2022) проверили гипотезу о том, что полиморфизмы гена циркадных двигательных циклов человека играют роль в ответе на терапию цитратом кофеина у недоношенных детей. Также ими изучены взаимодействие циркадных часов с сигнальными путями арилуглеводородных рецепторов (АНР) у недоношенных детей, получавших цитрат кофеина [13; 15].

Раннее внутривенное введение кофеина (начало в течение первых 2 дней жизни) является эффективной стратегией лечения апноэ недоношенных детей. Однако безопасность и эффективность раннего назначения перорального приема кофеина не полностью установлен-

ны. Метилксантины, такие как цитрат кофеина или теофиллин, являются основными фармакологическими агентами, используемыми для лечения АН[5]. Цитрат кофеина является предпочтительной терапией АН из-за его фармакокинетического профиля с длительным периодом полувыведения и хорошей абсорбцией при пероральном приеме [13,16]. Исследование Yun W.Z и соавторов (2022) «Кофеин при апноэ у недоношенных» позволили сделать вывод, что ранняя терапия кофеином (начало в течение 2 дней жизни) связана с меньшим количеством эпизодов интубации и меньшим использованием искусственной вентиляции легких с положительным давлением по сравнению с поздней терапией кофеином (начало с 3-го дня жизни) [31].

Сравнительный анализ эффективности действия метилксантинов при апноэ у недоношенных, проведенный Moresco L. и соавторами(2023) позволил им сделать заключение, что разницы в смертности, БЛД и продолжительности пребывания в стационаре практически не наблюдалось или не было. Данные о влиянии кофеина по сравнению с другими метилксантинами на долгосрочное развитие и побочные эффекты весьма неопределенны. Хотя кофеин или другие метилксантины широко используются у недоношенных детей, прямых доказательств в пользу выбора того, какой именно метилксантин нужно использовать, мало. Необходимы дополнительные исследования, особенно в отношении экстремально недоношенных детей, рожденных до 28 нед гестации [21].

Таким образом, АН является одним из наиболее частых диагнозов в отделениях интенсивной терапии неонатального периода, особенно среди детей с массой тела при рождении менее 1000 граммов. Это состояние представляет собой сложный синдром, требующий мультидисциплинарного подхода к диагностике, лечению и управлению. Несмотря на проведенные исследования по применению кофеина цитрата при апноэ недоношенных до настоящего времени нет золотого стандарта его применения у недоношенных детей. Требуется дальнейшее проведение научных изысканий в вопросах преимуществ применения кофеина цитрата перед другими метилксантинами и разработки протоколов его применения у недоношенных детей, в зависимости от гестационного возраста. Повышенное внимание к раннему выявлению, оптимизации методов лечения и оценке долгосрочных последствий АН может способствовать улучшению исходов для этой уязвимой группы пациентов, снижению перинатальной и младенческой смертности, а также инвалидности с детства.

Использованная литература.

1. Ахапкина Е. С. и др. Апноэ недоношенных (проект клинических рекомендаций) // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 11. – №. 4 (42). – С. 53-67.
2. Волянюк Е.В. Комплексная реабилитация недоношенных детей на первом году жизни. Вестник современной клинической медицины. 2013, т.6, вып.6,с.58-62. <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-reabilitatsiya-nedonoshennyh-detey-na-pervom-godu-zhizni>
3. Ленюшкина А.А., Андреев А.В., Шарафутдинова Д.Р., Крөг-Йенсен О.А. Кофеина цитрат в неонатологии: история применения, особенности фармакодинамики и фармакокинетики, клинические эффекты, режимы дозирования (обзор литературы) // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11, № 1. С. 76–82. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-76-82>
4. Линчевский Г.Л., Головки О.К., Есакова О.Р. Современные взгляды на апноэ недоношенных. Университетская клиника. 2017. № 4-2(25). С.100-102. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-vzglyady-na-apnoe-nedonoshennyh>
5. Рахматова, М., Нугманова, У., Кушаева, Д., Толипов, Р., & Пулатов, А. (2022). Особенности течения синдрома аспирации мекония. Медицина и инновации, 1(3), 289–298. извлечено от https://inlibrary.uz/index.php/medicine_and_innovations/article/view/178.
6. Сотникова К.А. Современное состояние проблемы синдрома дыхательных расстройств новорождённых. Синдром дыхательных расстройств у новорождённых.-М.: Медицина; 1980.
7. Эфендиев А.М., Керимова Н.Т. Клиническая информативность цитокинов при оценке тяжести сепсиса.// Российский педиатрический журнал.-2022.-т.3-№1.-с.360:2016;6(1):45-54.
8. Amir-Mohammad Armanian, Ramin Iranpour, Eiman Faghihian, Nima Salehimehr. – Caffeine Administration to Prevent Apnea in Very Premature Infants. 409ст, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976495/>
9. Chen J, Jin L, Chen X. Efficacy and Safety of Different Maintenance Doses of Caffeine Citrate for Treatment of Apnea in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018 Dec

- 24;2018:9061234. doi: 10.1155/2018/9061234. PMID: 30671477; PMCID: PMC6323495.
10. Dai HR, Guo HL, Hu YH, Xu J, Ding XS, Cheng R, Chen F. Precision caffeine therapy for apnea of prematurity and circadian rhythms: New possibilities open up. *Front Pharmacol.* 2022 Dec 1;13:1053210. doi: 10.3389/fphar.2022.1053210. PMID: 36532766; PMCID: PMC9753576.
 11. Di Fiore J. M., Martin R. J., Gauda E. B. Apnea of prematurity—perfect storm // *Respiratory physiology & neurobiology.* – 2013. – Т. 189. – №. 2. – С. 213-222.
 12. Di Fiore JM, Poets CF, Gauda E, Martin RJ, MacFarlane P. Cardiorespiratory events in preterm infants: etiology and monitoring technologies. *J Perinatol.* 2016 Mar;36(3):165-71. doi: 10.1038/jp.2015.164. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26583939.
 13. Eichenwald EC; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics.* 2016 Jan;137(1). doi: 10.1542/peds.2015-3757. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26628729. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26628729/>
 14. Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. *Pediatrics.* 2006 Mar;117(3 Pt 2):S47-51. doi: 10.1542/peds.2005-0620H. PMID: 16777822.
 15. Guo HL, Long JY, Hu YH, Liu Y, He X, Li L, Xia Y, Ding XS, Chen F, Xu J и Cheng R (2022) Кофеиновая терапия при апноэ недоношенных: роль полиморфизма гена циркадных часов . *Front . Pharmacol.* 12:724145. doi: 10.3389/fphar.2021.724145
 16. Мартин Р.Дж., Ван К., Короглу О., Ди Фиоре Дж., Прабха К.К.: Периодические эпизоды гипоксии у недоношенных детей: имеют ли они значение? *Неонатология* 2011;100:303-310.
 17. Mitchell L., MacFarlane P. M. Mechanistic actions of oxygen and methylxanthines on respiratory neural control and for the treatment of neonatal apnea // *Respiratory physiology & neurobiology.* – 2020. – Т. 273. – С. 103318
 18. Mochino L., Zivanovich S., Hartley C. et al. Caffeine in preterm infants : where are we in 2020? / *ERJ Open REs.* 2020;6:00330-2019
 19. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2015 Jul;174(7):949-56. doi: 10.1007/s00431-015-2494-8. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25644724.
 20. Montenegro BL, Amberson M, Veit L, Freiberger C, Dukhovny D, Rhein LM. Economics of Home Monitoring for Apnea in Late Preterm Infants. *Respir Care.* 2017 Jan;62(1):42-48. doi: 10.4187/respcare.04954. PMID: 28003553.
 21. Moresco L., Sjögren A., Marques K.A., Soll R., Bruschetti M. Caffeine versus other methylxanthines for the prevention and treatment of apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 10 (10): CD015462. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015462.pub2>.
 22. Philip RK, 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. *J Caffeine Adenosine Res.* 2018 Sep 1;8(3):99-106. doi: 10.1089/caff.2018.0005. PMID: 30250944; PMCID: PMC6150932.
 23. Poets C. F. Apnea of prematurity: What can observational studies tell us about pathophysiology? // *Sleep medicine.* – 2010. – Т. 11. – №. 7. – С. 701-707.
 24. Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whit RK, Asztalos EV, Bader D, Bairam A, Moddemann D, Peliowski A, Rabi Y, Solimano A, Nelson H: Связь между периодической гипоксемией или брадикардией и поздней смертью или инвалидностью у крайне недоношенных детей младенцы. *ДЖАМА* 2015;314:595-603. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262797/>
 25. Prakash R, Pournami F, Prabhakar J, Nandakumar A, Nair PMC, Jain N. Duration of Caffeine for Apnea of Prematurity-A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr.* 2021 Dec;88(12):1174-1179. doi: 10.1007/s12098-021-03659-y. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33625665.
 26. Raiju T.N.K. et al. Adults born preterm: a review of general health and system-specific outcomes. // *Acta Paediatrica.* -2017.-Т.106.-N.9.-pp.1409-1437
 27. Saroha V, Patel RM. Caffeine for preterm infants: Fixed standard dose, adjustments for age or high dose? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Dec;25(6):101178. doi: 10.1016/j.siny.2020.101178. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33168464; PMCID: PMC8096613.).
 28. Seppä-Moilanen M., Andersson S., Kirjavainen T. Spontaneous and apnea arousals from sleep in preterm infants // *Pediatric research.* – 2021. – Т. 89. – №. 5. – С. 1261-1267
 29. Williams E.E., Hunt K.A., Jeyakara J., Subba-Rao R., Dassios T., Greenough A. Electrical activity of the diaphragm following a loading dose of caffeine citrate in ventilated preterm infants. *Pediatr Res.* 2020; 87 (4): 740–4.
 30. Williamson J. R., Bliss D. W., Paydarfar D. Forecasting respiratory collapse: theory and practice for averting life-threatening infant apneas // *Respiratory physiology & neurobiology.* – 2013. – Т. 189. – №. 2. – С. 223-231.
 31. Yun W. Z. et al. Effectiveness and safety of early infants: a retrospective cohort study // *International Journal of Clinical Pharmacy.* – 2022. – Т. 44. – №. 5. – С. 1140-1148.