

# Пренатальная антибиотикотерапия как фактор риска неонатального некротизирующего энтероколита

Л. Г. БОЧКОВА<sup>1</sup>, А. С. ЭЙБЕРМАН<sup>1</sup>, Ю. В. ЧЕРНЕНКОВ<sup>1</sup>, О. К. КИРИЛОЧЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

<sup>2</sup> «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

Целью данного исследования было определение наличия связи между пренатальным воздействием антибиотиков и заболева-

ilar papers at [core.ac.uk](http://core.ac.uk)

материалами и методами. проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» у 97 младенцев с диагнозом НЭК, родившихся за период с 2010 по 2020 гг. Были проанализированы истории болезни всех младенцев с диагнозом НЭК  $\geq$  Белла IIА стадии и сопоставимой контрольной группы. Характеристики матери и новорожденного сравнивались с использованием метода Кохрана-Мантеля-Хензеля и модели логистической регрессии с учетом потенциальных факторов влияния.

Результаты. Проанализированы клинические данные для 97 подобранных пар мать — ребёнок. Скорректированное отношение шансов (ОШ) для пренатального воздействия ампициллина было значительно больше у младенцев с НЭК (ОШ 2,3, 95% доверительный интервал 1,1, 4,8,  $P = 0,003$ ), чем для младенцев из группы сравнения. Младенцы, у которых развился НЭК, с большей вероятностью имели в анамнезе внутриутробное воздействие ампициллина, чем младенцы без НЭК.

**Ключевые слова:** некротизирующий энтероколит, недоношенные новорожденные, антибиотикотерапия, факторы риска

## Prenatal antibiotic therapy as a risk factor for Neonatal Necrotizing Enterocolitis

L. G. Bochkova<sup>1</sup>, A. S. Eiberman<sup>1</sup>, Y. V. Chernenkov<sup>1</sup>, O. K. Kirilochev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>2</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

The aim of this study was to determine whether there is an association between antenatal antibiotic exposure and the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC) in low birth weight infants.

Study design: A retrospective case-control study was conducted on all infants with NEC who were born between 2010 and 2020. Medical histories of all infants diagnosed with NEC  $\geq$  Bella II A stage and corresponding controls without NEC were examined. Maternal and newborn characteristics were compared using the Cochran-Mantel-Haenszel method, and logistic regression models were constructed to account for bias.

Results. Clinical data were analyzed for 97 matched pairs. The adjusted odds ratio (OR) for pre-natal ampicillin exposure was significantly higher for infants who developed NEC (OR 2.3, 95% CI 1.1, 4.8,  $P = 0.003$ ) than for children in the control group. Infants who developed NEC were more likely to have a history of intrauterine exposure to ampicillin in the immediate prenatal period than infants who did not develop NEC.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis, premature infants, antibiotic therapy, risk factors

**Для цитирования:** Л. Г. Бочкова, А. С. Эйберман, Ю. В. Черненко, О. К. Кирилочев. Пренатальная антибиотикотерапия как фактор риска неонатального некротизирующего энтероколита. Детские инфекции. 2021; 20(2):33-37. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-33-37

**For citation:** L.G. Bochkova, A.S. Eiberman, Y.V. Chernenkov, O.K. Kirilochev. Prenatal antibiotic therapy as a risk factor for neonatal necrotizing enterocolitis. Detskie Infektsii = Children's Infections. 2021; 20(2):33-37. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-33-37

### Информация об авторах:

**Эйберман Александр Семенович (Alexander Eiberman, MD, Professor)**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; aberman@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5663-9220>

**Бочкова Лариса Геннадьевна (Larisa Bochkova, PhD, Associate Professor)**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; Lu\_lg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4634-3696>

**Черненко Юрий Валентинович (Yuriy Chernenkov, MD, Professor)**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; chernenkov64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>

**Кирилочев Олег Константинович (Oleg Konstantinovich, MD, Associate Professor)**, д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Астраханского государственного медицинского университета, Россия, г. Астрахань; kirilochevoleg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2821-7896>

Некротизирующий энтероколит (НЭК) наиболее часто диагностируется у глубоко недоношенных детей. Частота заболеваемости НЭК у младенцев с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) составляет от 5–10% [1, 2].

Морфологически НЭК проявляется повреждением слизистой оболочки с участками кровоизлияния, отека и коагуляционного некроза, вплоть до трансмуральной перфорации и клинического перитонита в дистальном отделе подвздошной кишки и в восходящей ободочной кишке [3]. Клинические проявления НЭК могут быть незаметными или молниеносными, достигая показателя летальности 50% [1, 4].

За последние 40 лет накопилось достаточно данных о патогенезе НЭК, имеются и нерешенные вопросы. В настоящее время единственным четко идентифицированным фактором риска НЭК остается недоношенность [5]. Между тем, раннее начало энтерального питания, активация индуцированных цитокинами воспалительных каскадов и аномальная микробная колонизация являются патогенетическими компонентами этого опасного заболевания [4, 6–10].

Микрофлора новорожденного развивается под воздействием микрофлоры родовых путей и желудочно-кишечного тракта матери [9, 11, 12]. Следовательно, назначение матери антибиотиков во время

беременности может повлиять на формирование микробиома её младенца [13]. Рядом авторов предложена гипотеза повышенного риска НЭК у недоношенных детей при аномальной микробной колонизации [9, 14–17]. В то же время, дородовое назначение антибиотиков для лечения осложнений беременности, включая преждевременные роды, ранний разрыв плодных оболочек и клинический хориоамнионит, является обычной клинической практикой [18–20].

В литературе нет единого мнения относительно риска НЭК, связанного с антенатальным приемом антибиотиков матери. Например, Kenyon SL et al. [21] предполагают связь между антенатальным воздействием перорального амоксициллина/клавуланата (*amoxicillinum + clavulanic acid*) и последующим развитием НЭК. Другие исследователи не обнаружили такой связи или обнаружили связь между антенатальным приемом антибиотиков и низкой частотой НЭК [19, 22, 23].

**Целью** настоящего исследования явилось определение взаимосвязи между антенатальным воздействием антибиотиков и заболеваемостью НЭК у младенцев с низкой массой тела при рождении с учетом способов родоразрешения, сроков гестации и массы тела ребенка.

### Материалы и методы исследования

В ретроспективное исследование методом «случай-контроль» включены 194 недоношенных новорожденных с НЭК, родившихся в период с 2010 по 2020 годы в Перинатальном центре Саратовской городской клинической больницы №8 и находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Условиями включения служили данные историй болезни, подтверждающие стадию IIA НЭК в соответствии с модифицированными критериями Белла [24]. 97 младенцев с НЭК были сопоставлены по гестационному возрасту (ГВ) и весу при рождении (ВР). Группу сравнения составили 97 младенцев без диагноза НЭК. Из исследования исключены новорожденные с подозрением на НЭК (стадия I по Белла). Для получения данных акушерского и соматического анамнеза был проведен анализ медицинской документации матерей с регистрацией антибиотиков, полученных до родов (включая выбор антибиотика, дозу и интервал дозирования), и родивших младенцев, включённых в данное исследование.

Помимо ГВ и ВР были исследованы такие показатели, как пол, оценка по шкале Апгар, летальность, состав энтерального питания, наличие болезней периода новорожденности (респираторный дистресс-синдром (РДС), открытый артериальный проток (ОАП), задержка внутриутробного развития (ЗВУР). Учитывалось проведение гормональной терапии в неонатальном периоде. РДС характеризовался как синдром дыхательных расстройств у недоношенных младенцев

менее 37 недель ГВ с потребностью в кислороде более 40% в сочетании с ретикулогранулярным рисунком легких на рентгенограмме грудной клетки. ЗВУР определялась как состояние, при котором плод не достигал своего потенциала роста и развития, характерного для его ГВ.

Клинические характеристики новорожденных с НЭК и их матерей сравнивали с младенцами из группы сравнения и их матерями с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Значимость определялась как  $P < 0,05$ . Для оценки относительного риска пренатальной антибиотикотерапии были рассчитаны коэффициенты отношения шансов (ОШ) по методу Кохрана—Мантеля—Хензеля [25] (95% доверительный интервал (ДИ) для каждой пары «НЭК-контроль»). Результаты представлены в виде числа (%), среднего значения (M) со стандартным отклонением ( $\pm$  SD) или скорректированного ОШ (95% ДИ). Все статистические анализы проводились с помощью программы PASW Statistics 18 (SPSS, Armonk, NY, USA).

Протокол исследования одобрен Этическими комитетами участвующих клинических центров. До начала исследования у всех участников, включая родителей, получено письменное информированное согласие.

### Результаты и их обсуждение

Был проведен анализ медицинской документации (историй болезни) 163 детей с диагнозом НЭК. 66 младенцев были исключены из исследования из-за неполной медицинской документации ( $n = 16$ ), отсутствия данных, подтверждающих НЭК ( $n = 2$ ) и наличия только I стадии заболевания ( $n = 48$ ).

Исследуемую группу составили 97 детей с НЭК IIA стадии, которые были сопоставимы с 97 младенцами без диагноза НЭК из группы сравнения по ГВ (НЭК  $29,1 \pm 4,0$  недели; контроль  $29,3 \pm 3,9$  недели) и ВР (НЭК  $1342 \pm 639$  г; контроль  $1347 \pm 632$  г) (табл. 1).

Младенцы, у которых в последующем развился НЭК, с большей вероятностью имели в анамнезе пренатальное воздействие антибиотиков по сравнению с детьми из группы сравнения (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,0 — 3,9;  $p = 0,04$ ). Матери в исследуемой популяции во время беременности получали различные антибиотики в виде монотерапии, либо в комбинации. Оценки относительных шансов развития НЭК у ребенка с антенатальным воздействием антибиотиков представлены в таблице 2. Младенцы, у которых развился НЭК, чаще подвергались внутриутробному воздействию ампициллина (*ampicillinum*) (отдельно или в комбинации с другими антибиотиками), чем младенцы без НЭК (нескорректированный ОШ 2,8; 95% ДИ 1,4—5,8;  $P < 0,005$ ). Антенатальное воздействие линкомицина, гентамицина, сульбактама, цефазолина, кла-

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика исследуемых групп новорожденных ( $M \pm m$ )  
**Table 1.** Comparative characteristics of the neonatal groups studied ( $M \pm m$ )

Клинические характеристики новорожденных и их матерей	Группа исследования n (%) или M ( $\pm$ SD) n = 97	Группа сравнения n (%) или M ( $\pm$ SD) n = 97	Значимость (P-критерий)
Гипертензия у матери	10 (10%)	24 (25%)	0,01*
Число умерших	28 (28,9%)	15 (15,5%)	0,03*
Хориоамнионит у матери	17 (18%)	8 (8%)	0,08
Число детей на искусственном вскармливании	63 (65%)	52 (54%)	0,10
Мужской пол	58 (60%)	45 (46%)	0,11
ГВ, недели	29,1 ( $\pm$ 4,0)	29,3 ( $\pm$ 3,9)	0,26
Интродная поддержка у новорожденных	12 (12%)	18 (19%)	0,26
Оценка по шкале Апгар на 1 мин $\geq$ 8	51 (52,6%)	51 (52,6%)	1,00
Оценка по шкале Апгар на 5 мин $\geq$ 8	72 (74,2%)	77 (79,4%)	0,44
Получали стероидную терапию	61 (62,9%)	57(58,8%)	0,57
ЗВУР	13 (13,4%)	10 (10,3%)	0,63
Вес при рождении, г	1342 ( $\pm$ 639)	1347 ( $\pm$ 632)	0,76
Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)	15 (15,5%)	17 (17,5%)	0,84
Преждевременный разрыв плодных оболочек	35 (36,1%)	33 (38,1%)	0,88
Преждевременные роды	53 (54,6%)	52 (53,6%)	1,00
Кесарево сечение	53 (54,6%)	54 (55,7%)	1,00
Неонатальная гипотензия	25 (25,8%)	25 (25,8%)	1,00
РДС	51 (53,1%)	53 (54,6%)	1,00
ОАП	23 (23,7%)	23 (23,7%)	1,00

\* — различия параметров между группами достоверны ( $P \leq 0,05$ )

форана или эритромицина не отличалось между группой НЭК и группой сравнения.

С помощью метода логистической регрессии на основе нескорректированных ОШ были установлены ассоциации между факторами риска и воздействием ампициллина в пренатальном периоде отдельно или в комбинации с другими антибиотиками.

Клинически значимые потенциальные факторы влияния, включая ВРТ, оперативное родоразрешение, ЗВУР, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, стероидную терапию, ГВ, ВР, оценку Апгар, РДС, ОАП и неонатальную гипотензию, не имели существенных различий между группой с НЭК и контрольной группой.

Показатели рисков при материнской гипертензии (включая преэклампсию), клиническом хориоамнионите, искусственном вскармливании и мужском гендере достоверно различались у исследуемых групп

(табл. 3). Антенатальное воздействие ампициллина (*ampicillinum*) приводило к значительному увеличению риска развития НЭК (ОШ 2,3, ДИ (1,0 — 5,2),  $P < 0,002$ ).

Проведенное ретроспективное исследование «случай-контроль» продемонстрировало большую частоту пренатального антибактериального воздействия, включавшего ампициллин, в группе недоношенных детей с НЭК, чем в группе сравнения. При этом наиболее выраженная взаимосвязь была обнаружена между назначением матери ампициллина (*ampicillinum*) во время беременности и возникновением НЭК у новорожденных.

Следует отметить противоречивость результатов предшествующих исследований, описывающих риск развития НЭК в связи с назначением антибиотиков матери. Kenyon et al. [21] показали связь между пероральным назначением амоксициллина/клавуланата

**Таблица 2.** Антибиотики, назначенные матери во время беременности  
**Table 2.** Antibiotics prescribed to mothers during pregnancy

Антибиотики, назначенные беременным	Нескорректированный ОШ (95% ДИ)	Число матерей, родивших детей с НЭК	Число матерей, родивших детей без НЭК	Значимость (Р-критерий)
Любая антибиотикотерапия	2,0 (1,0–3,9)	26	13	0,04*
Ампициллин <sup>1</sup> ( <i>Ampicillinum</i> )	2,4 (1,2–4,8)	26	11	0,02*
Ампициллин <sup>2</sup> ( <i>Ampicillinum</i> )	2,8 (1,4–5,8)	28	10	0,005*
Сулбактам ( <i>Sulbactanum</i> )	5,0 (0,6–42,8)	5	1	0,14
Линкомицин ( <i>Lincomycinum</i> )	0,3 (0,0–2,2)	1	4	0,21
Гентамицин ( <i>Gentamycinum</i> )	2,0 (0,4–10,9)	4	2	0,42
Цефазолин ( <i>Cefazolinum</i> )	0,8 (0,3–2,2)	6	8	0,59
Клафоран ( <i>Claforanum</i> )	1,0 (0,4–2,9)	7	7	1,00
Эритромицин ( <i>Erythromycinum</i> )	1,0 (0,4–2,7)	8	8	1,00

<sup>1</sup> — антибиотик применялся как монотерапия; <sup>2</sup> — антибиотик применялся в составе комбинированной терапии; \* — различия параметров между группами достоверны ( $p < 0,05$ )

**Таблица 3.** Потенциальные факторы риска НЭК у недоношенных детей  
**Table 3.** Potential risk factors for NEC in preterm infants

Потенциальные факторы влияния	ОШ (95% ДИ)	Значимость (Р-критерий)
Гипертензия у матери	0,33 (0,14–0,78)	0,01*
Хориоамнионит у матери	2,50 (0,97–6,44)	0,06*
Искусственное вскармливание	1,85 (0,94–3,63)	0,08*
Мужской гендер	1,67 (0,93–2,99)	0,09*
Интродная поддержка у новорожденных	0,54 (0,22–1,35)	0,19

\* — различия параметров между группами достоверны ( $p < 0,05$ )

(*amoxicillin + clavulanic acid*) женщинам с преждевременным разрывом плодных оболочек и преждевременными родами с последующим развитием НЭК у их младенцев.

Напротив, в обзоре Al-Sabbagh et al. [22], охватывающем 17-летний период исследования, не было обнаружено никаких доказательств взаимосвязи между пренатальным воздействием амоксициллина/клавуланата (*amoxicillin + clavulanic acid*) и развитием НЭК у детей. Аналогично, Ehsanipoor et al. [23] не нашли взаимосвязи между пренатальным введением антибиотиков ампициллин-сульбактама/амоксициллин-клавуланата (*ampicillinum-sulbactanum/amoxicillinum + clavulanic acid*) женщинам с преждевременным разрывом плодных оболочек и последующим развитием НЭК у их детей. Более того, Mercer et al. [19, 26] показали, что агрессивное пренатальное лечение антибиотиками способствует снижению частоты НЭК у новорожденных.

### Заключение

Проведенное нами исследование позволило выявить статистически значимую связь между назначением матерям ампициллина во время беременности и возникновением НЭК у новорожденных. Установлены потенциальные факторы (гипертензия, хориоамнионит, искусственное вскармливание и мужской гендер), оказывающие влияние на развитие НЭК у новорожденных при проведении внутриутробной антибиотикотерапии.

Пренатальное назначение антибактериальной терапии, включающей препараты ампициллина (*ampicillinum*), при наличии потенциальных факторов риска с большой вероятностью может способствовать развитию НЭК у недоношенных новорожденных, что следует учитывать при лечении беременных женщин.

### Литература/ References:

- Henry MCW, Moss L. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*, 2008; 17: 98–109.

2. Luig M., Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis—Part II: risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era. *J Pediatr Child Health*, 2005; 41:174–9.
3. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Шишкина Т.Н., Михалев И.А., Арса А.В., Чеботаева Л.И. Диагностика и лечение некротического энтероколита у недоношенных. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 59(6):18–24. [Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V., Shishkina T.N., Mikhalev I.A., Arsa A.V., Chebotaeva L.I. Diagnostics and treatment of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014; 59(6):18–24. (In Russ.)]
4. Lin P.W., Nasr T.R., Stoll B.J. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol*, 2008; 32: 70–82.
5. Lin P.W., Stoll B.J. Necrotizing enterocolitis. *Lancet*, 2006; 368: 1271–83.
6. Anand R.J., Leaphart C.L., Mollen K.P., Hackam D.J. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock*, 2007; 27:124–33.
7. Hunter C.J., Upperman J.S., Ford H.R., Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*, 2008; 63:117–23.
8. Petrosyan M., Guner Y.S., Williams M., Grishin A., Ford H.R. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*, 2009; 25:309–18.
9. Claud E.C., Walker A. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J*, 2001; 15:1398–403.
10. Ermami C.N., Petrosyan M., Giuliani S., Williams M., Hunter C., Prasadarao N.V. et al. Role of host defense system and intestinal microbial flora in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Surg Infect*, 2009; 10:407–17.
11. Harmsen H.J.M., Wildeboer-Veloo A.C.M., Raangs G.C., Wagendorp A.A., Klijn N., Bindels J.G. et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000; 30:61–7.
12. Gronlund M.M., Lehtonen O.P., Eerola E., Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999; 28:19–25.
13. Bonnemaïson E., Lanotte P.H., Cantagrel S., Thionois S., Quentin R., Chamboux C. et al. Comparison of fecal flora following administration of two antibiotic protocols for suspected maternofetal infection. *Biol Neonate*, 2003; 84:304–10.
14. Tanaka S., Kobayashi T., Songjinda P., Tateyama A., Tsubouchi M., Kiyohara C. et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2009; 56:80–7.
15. Hallstrom M., Eerola E., Vuento R., Janas M., Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotizing enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004; 23:463–70.
16. Miao Duan, Zunhua Han, Nanqu Huang. Changes of intestinal microflora in neonatal necrotizing enterocolitis: a single-center study. *Journal of International Medical Research*, 2020; 48(9):1–7.
17. Jacquot A., Neveu D., Aujoulat F., Mercier G., Marchandin H., Jumas-Bilak E. et al. Dynamics and clinical evolution of bacterial gut microflora in extremely premature patients. *J Pediatr*, 2011; 158: 390–6.
18. Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts R., Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from the CDC. *MMWR*, 2002; 51: 1–22.
19. Mercer B., Miodovnik M., Thurnau G., Goldenberg R.L., Das A.F., Ramsey R.D. et al., for the NICHD MFMU Network. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA*, 1997; 278:989–95.
20. Edwards R.K. Chorioamnionitis and labor. *Obs Gyn Clin N Am*, 2005; 32:287–96.
21. Kenyon S.L., Taylore D.J., Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *Lancet*, 2001; 357: 979–88.
22. Al-Sabbagh A., Moss S., Subhedar N. Neonatal necrotizing enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxiclav. *Arch Dis Child*, 2004; 89:187.
23. Ehsanipoor R.M., Chung J.H., Clock C.A., McNulty J.A., Wing D.A. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2008; 198:54–6.
24. Yahamanyam P.K., Rasiah S.V., Ewer A.K. Necrotizing enterocolitis: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology*, 2014; 4:31–42.
25. Кобринский Б.А., Молодченков А.И., Благосклонов Н.А., Лукин А.В. Применение методов метаанализа в диагностике и лечении пациентов с печеночной недостаточностью. Программные продукты и системы. 2017; 4:745–753. [Kobrinisky B.A., Molodchenkov A.I., Blagosklonov N.A., Lukin A.V. Application of meta-analysis methods in the diagnosis and treatment of patients with liver failure. *Software Products and Systems*. 2017; 4:745–753. (In Russ.)]
26. Mercer B.M. Preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*, 2003; 101: 178–93.

Статья поступила 28.05.2021

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported