

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-56-60>

Факторы пренатального риска неонатального некротизирующего энтероколита

Черненко Ю. В., Бочкова Л. Г., Панина О. С., Нечаев В. Н.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112, Россия

Для цитирования: Черненко Ю. В., Бочкова Л. Г., Панина О. С., Нечаев В. Н. Факторы пренатального риска неонатального некротизирующего энтероколита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6): 56–60. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-56-60

✉ Для переписки:

Бочкова

Лариса Геннадьевна

lu_lg@mail.ru

Черненко Юрий Валентинович, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, д.м.н., профессор

Бочкова Лариса Геннадьевна, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, к.м.н.

Панина Ольга Сергеевна, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии к.м.н.

Нечаев Владимир Николаевич, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии к.м.н.

Резюме

Целью исследования явилось определение наличия взаимосвязи между пренатальным влиянием потенциальных факторов риска и развитием некротизирующего энтероколита (НЭК) у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы: исследованы клинические данные 99 пар «мать — новорожденный с диагнозом НЭК IIA стадии по Беллу» и сопоставимой группы сравнения. Клинические характеристики основной группы с НЭК сравнивались с группой контроля с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки выраженности воздействия потенциальных факторов риска использовался метод Кохрана — Мантеля–Хензеля с построением модели логистической регрессии.

Результаты. Определена статистически значимая связь между назначением матерям ампициллина во время беременности и возникновением НЭК у новорожденных. Скорректированное отношение шансов (ОШ) при пренатальном воздействии ампициллина было значительно больше для младенцев с НЭК (ОШ 2.3, 95% ДИ 1,1, 4,8, $P = 0,003$), чем для детей из группы сравнения.

Установлены потенциальные факторы влияния (гипертензия, хориоамнионит, искусственное вскармливание и мужской гендер), оказывающие воздействие на развитие НЭК у новорожденных на фоне проводимой дородовой антибиотикотерапии.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GDJLUL





Prenatal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis

Yu. V. Chernenkov, L. G. Bochkova, O. S. Panina, V. N. Nechaev

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 410012, Saratov, Russia

For citation: Chernenkov Yu. V., Bochkova L. G., Panina O. S., Nechaev V. N. Prenatal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6): 56–60. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-56-60

✉ *Corresponding author:*

Larisa G. Bochkova

lu_lg@mail.ru

Yuri V. Chernenkov, head of the Department of hospital Pediatrics and neonatology, MD, Professor; ORCID: 0000-0002-6896-7563

Larisa G. Bochkova, associate Professor of hospital Pediatrics and neonatology, PhD; Scopus Author ID: 57208082104, ORCID: 0000-0002-4634-3696

ORCID: 0000-0002-4634-3696

Olga S. Panina, associate Professor of hospital Pediatrics and neonatology, PhD; ORCID: 0000-0003-3387-4321

Vladimir N. Nechaev, associate Professor of hospital Pediatrics and neonatology, PhD; ORCID: 0000-0003-0773-0682

Summary

The study aimed to determine the presence of a relationship between prenatal exposure to potential risk factors and the development of necrotizing enterocolitis (NEC) in premature infants.

Materials and Methods: The clinical data of 99 mother-newborn couples diagnosed with Bell's stage IIA NEC and a comparable comparison group were studied. The clinical characteristics of the main group with NEC were compared with the control group using the Student's t-test. To assess the severity of the impact of potential risk factors, the Cochran — Mantel — Hensel method was used with the construction of a logistic regression model.

Results. A statistically significant relationship was established between ampicillin prescribed to pregnant women and the occurrence of NEC in newborns. The adjusted odds ratio (OR) of prenatal ampicillin exposure was significantly greater for infants with NEC (OR 2.3, 95% CI 1.1, 4.8, $P = 0.003$) than for infants in the comparison group.

Potential influencing factors (arterial hypertension, chorioamnionitis, artificial feeding and male sex) which also contribute to the development of NEC in newborns during prenatal antibiotic therapy, have been identified.

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

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Некротизирующий энтероколит (НЭК) осложняет неонатальную адаптацию у 5–10% глубоко недоношенных новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [1, 2].

Для НЭК характерны такие морфологические признаки как кровоизлияния в слизистую оболочку дистальной части подвздошной и восходящей ободочной кишки, сопровождающиеся отеком и некрозом. Нередко развивается трансмуральная перфорация кишечника с клиническими проявлениями молниеносного перитонита, при котором летальность может достигать 50% [1, 3, 4].

В течение последних десятилетий недоношенность остается подтвержденным фактором риска НЭК [5]. Тем не менее, ряд авторов продолжает обсуждать такие патогенетические предикторы этого синдрома как энтеральное питание, цитокиновая индукция воспаления (цитокиновый «шторм») и микробная агрессия [4, 6, 7, 8, 9, 10].

Микробная контаминация новорожденного формируется при содействии материнской кишечной и мочеполовой микробиоты [9, 11, 12]. Поэтому

дородовая антибактериальная терапия матери может влиять на микрофлору как матери, так и ее ребенка при условии проникновения антибиотика через плацентарный барьер [13]. Jасquot А. и др. предлагают считать патологическую микробную колонизацию у недоношенных новорожденных фактором высокого риска НЭК [9, 14, 15, 16, 17]. Тем не менее, в настоящее время лечение целого ряда осложнений беременности проводится с назначением антибиотиков [18, 19, 20].

В современных источниках отсутствует единое мнение по отношению к факторам риска НЭК при назначении антибактериальной терапии матери. Кенуон SL и др. описывают риск взаимодействия между дородовым назначением амоксициллина и развитием НЭК у новорожденного [21]. Другими авторами получены отрицательные результаты [19, 22, 23].

Цель проведенного исследования: определение взаимосвязи между пренатальным назначением антибиотиков и развитием НЭК у недоношенных при наличии сопутствующих факторов риска,

таких как характер родоразрешения, гестационный возраст и вес при рождении.

В исследование были включены 194 недоношенных ребёнка с диагнозом «Некротизирующий энтероколит». Условия включения: модифицированный критерий Белла, подтверждающий стадию ПА НЭК [24]. Исключение составили дети с I стадией НЭК по Беллу.

Основную группу составили 99 новорожденных с НЭК с учетом их гестационного возраста (ГВ) и веса при рождении (ВР). Группа сравнения представлена 95 новорожденными, не имевшими НЭК. Была изучена медицинская документация матерей, родивших детей включенных в исследование, для получения сведений об акушерском и соматическом анамнезе, а также характере пренатальной антибактериальной терапии, включая режим дозирования антибиотиков.

Кроме ГВ и ВР исследованы такие характеристики как половая принадлежность, оценка по Апгар, летальность, особенности энтерального питания, неонатальные заболевания (респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), открытый артериальный проток (ОАП), задержка внутриутробного роста и развития (ЗВУР)). Также учитывалась гормональная терапия в периоде новорожденности. РДСН диагностировался у новорожденных с ГВ менее 36 недель при

кислородозависимости в течение первой недели жизни в сочетании с картиной «матового стекла» и «воздушной бронхограммой» при рентгенографии грудной клетки.

ЗВУР идентифицировалась, как внутриутробное отставание роста и развития ребёнка от его ГВ.

Сравнительная характеристика детей с НЭК включая их матерей и групп сравнения проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с оценкой показателя значимости ($P < 0,05$). Оценка относительного риска родового применения антибиотиков проводилась путем расчета коэффициентов отношения шансов (ОШ) методом Кохрана – Мантеля–Хензеля в 95% доверительном интервале (ДИ) для пар в группе НЭК и в группе сравнения [25].

Результаты исследования представлены численным значением (%), средней величиной (М), включая стандартное отклонение ($\pm$ SD) и скорректированным ОШ(95% ДИ).

Статистический анализ проводился с применением программы PASW Statistics 18 (SPSS, Armonk, NY, USA).

Протокол исследования получил одобрение Этической комиссии СГМУ. Получено информированное согласие от всех его участников и родителей новорожденных.

Результаты и обсуждение

При проведении анализа медицинской документации (истории болезни новорожденных и их матерей) 163 новорожденных с НЭК, у 66 детей были обнаружены признаки несоответствия требованиям включения в исследование, такие как отсутствие сведений об антибиотикотерапии у матерей ($n=16$), недостаточное обоснование диагноза НЭК ($n=2$), признаки НЭК I стадии по Беллу($n=48$). Поэтому в основную группу вошли 97 новорожденных с НЭК IIА стадии, данные которых были полностью сопоставимы с 97 детьми группы сравнения без НЭК. (табл. 1)

Матери детей с НЭК с наибольшей вероятностью получали родовую антибактериальную терапию по сравнению с матерями детей без НЭК (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,0–3,9; $p = 0,04$). Всем матерям в исследуемой группе во время беременности назначались различные комбинации антибиотиков. Относительные шансы НЭК у младенцев, подвергшихся антенатальному воздействию антибиотиков, представлены в табл. 2. Новорожденные с диагнозом НЭК чаще, чем дети из группы сравнения, получали внутритрубно ампициллин, либо как монотерапию, либо в виде его комбинации с другими антибиотиками (нескорректированный ОШ 2,8; 95% ДИ 1,4–5,8; $p < 0,005$). Результаты влияния других антибиотиков (линкомицина, гентамицина, сульбактама, цефазолина, клафорана, эритромицина) не имели достоверных различий между группами.

Для выявления ассоциаций факторов риска и внутриутробным влиянием ампициллина в виде моно- или комбинированной терапии был использован метод логистической регрессии на основе нескорректированных ОШ.

Клинические факторы, такие как репродуктивные технологии, кесарево сечение, задержка внутриутробного роста и развития, преждевременный разрыв плодного пузыря, преждевременные роды, стероидная терапия, гестационный возраст, вес при рождении, оценка по Апгар, респираторные расстройства, открытый артериальный проток и неонатальная гипотензия, не имели доказательных различий в группе детей с НЭК и в группе сравнения.

Показатели ОШ значительно отличались в исследуемых группах при таких клинических показателях как материнская гипертензия (преэклампсия), хориоамнионит, мужской пол.

Проведенное исследование показало более высокую частоту внутриутробного воздействия ампициллина в группе новорожденных с НЭК в отличие от группы сравнения. Антенатальное назначение ампициллина способствовало доказательному повышению риска развития НЭК (ОШ 2,3, ДИ (1,0–5,2), $P < 0,002$).

Тем не менее, необходимо указать на противоречивость результатов, полученных предшествующими авторами, исследовавшими риски НЭК у детей при назначении антибактериальной терапии беременным. Так *Kenyon et al.* отметили взаимосвязь назначения амоксициллина/клавуланата роженицам при преждевременных родах и развитием некротизирующего энтероколита в раннем неонатальном периоде у новорожденных [21]. В противоположность этому, *Al-Sabbagh et al.* при 17-летнем наблюдении не было выявлено доказательств зависимости формирования НЭК у младенцев от пренатальной антибиотикотерапии с включением амоксицилли-

Таблица 1.
Сравнительные
данные исследу-
емых групп детей
и матерей (M ± m)
Примечание:
* – достовер-
ность различий
параметров между
группами (p ≤ 0,05)

Клинические показатели новорожденных/матерей	Основная группа n (%) или M(±SD) n = 97	Группа сравнения n (%) или M(±SD) n = 97	Значимость (Р-критерий)
Гипертензия у матери	10 (10%)	24 (25%)	0,01*
Летальность	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 (±4,0)	29,3 (±3,9)	0,26
Инотропная поддержка у новорожденных	12 (12%)	18 (19%)	0,26
Оценка по Апгар на 1 мин ≥ 8	51 (52,6%)	51 (52,6%)	1,00
Оценка по Апгар на 5 мин ≥ 8	72 (74,2%)	77 (79,4%)	0,44
Стероидная терапия у новорожденных	61 (62,9%)	57 (58,8%)	0,57
ЗВУР	13 (13,4%)	10 (10,3%)	0,63
Вес при рождении, г	1342 (±639)	1347 (±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

Таблица 2.
Относительные ри-
ски НЭК у младен-
цев, подвергшихся
антенатальному
воздействию анти-
биотиков
Примечание:
¹ – антибиотик
применялся как
монотерапия
² – антибиотик при-
менялся в составе
комбинированной
терапии
* – различия
параметров между
группами досто-
верны (p < 0,05)

Антибиотики, полученные детьми пренатально	Нескорректированный ОШ (95% ДИ)	Кол-во матерей, родивших детей с НЭК	Кол-во матерей, родивших детей без НЭК	Значимость (Р-критерий)
Любая антибиотикотерапия	2,0 (1,0–3,9)	26	13	0,04*
Ампициллин ¹	2,4 (1,2–4,8)	26	11	0,02*
Ампициллин ²	2,8 (1,4–5,8)	28	10	0,005*
Сульбактам	5,0 (0,6–42,8)	5	1	0,14
Линкомицин	0,3 (0,0–2,2)	1	4	0,21
Гентамицин	2,0 (0,4–10,9)	4	2	0,42
Цефазолин	0,8 (0,3–2,2)	6	8	0,59
Клафоран	1,0 (0,4–2,9)	7	7	1,00
Эритромицин	1,0 (0,4–2,7)	8	8	1,00

Таблица 3.
Примечание:

Потенциальные факторы
риска НЭК у новорожденных
* – различия параметров
между группами достовер-
ны (p < 0,05)

Вероятные факторы риска	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*
Инотропная поддержка у новорожденных	0,54 (0,22–1,35)	0,19

на/клавуланата [22]. Подобные результаты были
получены Ehsanipoor et al. при исследовании состо-
яния недоношенных новорожденных, родившихся
у матерей, получавших амоксициллин/клавуланат

во время беременности [23]. Кроме того, Mercer et al.
обнаружили положительное влияние пренатальной
антибактериальной терапии в отношении сниже-
ния частоты НЭК у младенцев [19, 26].

Заключение

При проведении данного исследования была выяв-
лена статистически значимая взаимосвязь между
пренатальным лечением матери препаратами ам-
пициллина и развитием НЭК у их новорожденных.
Также были установлены потенциальные факто-
ры влияния, такие как артериальная гипертен-
зия, клинический хориоамнионит, искусственное
вскармливание, мужской пол, усиливающие риск

НЭК у младенцев на фоне внутриутробной анти-
бактериальной терапии.
Дородовая антибиотикотерапия с применением
препаратов ампициллина и наличие сопутствую-
щих факторов риска значительно повышает веро-
ятность возникновения НЭК у их недоношенных
детей, что необходимо принимать во внимание
при назначении лечения беременным женщинам.

Литература | References

- Henry M.C., Moss R.L. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2008 May;17(2):98–109. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2008.02.005.
- Luig M., Lui K.; NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis – Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health.* 2005 Apr;41(4):174–9. doi: 10.1111/j.1440–1754.2005.00583.x.
- Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V., Shishkina T.N., Mikhalev I.A., Arsa A.V., Chebotaeva L.I. Necrotizing enterocolitis in premature infants: Diagnosis and treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2014;59(6):18–24. (In Russ.)
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.
- Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol.* 2008 Apr;32(2):70–82. doi: 10.1053/j.semperi.2008.01.004.
- Lin P.W., Stoll B.J. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006 Oct 7;368(9543):1271–83. doi: 10.1016/S0140–6736(06)69525–1.
- 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 Feb;27(2):124–33. doi: 10.1097/01.shk.0000239774.02904.65.
- Hunter C.J., Upperman J.S., Ford H.R., Cemerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res.* 2008 Feb;63(2):117–23. doi: 10.1203/PDR.0b013e31815ed64c.
- Petrosyan M., Guner Y.S., Williams M., Grishin A., Ford H.R. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2009 Apr;25(4):309–18. doi: 10.1007/s00383–009–2344–8.
- Claud E.C., Walker W.A. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J.* 2001 Jun;15(8):1398–403. doi: 10.1096/fj.00–0833hyp.
- Emami C.N., Petrosyan M., Giuliani S., Williams M., Hunter C., Prasadara N.V., Ford H.R. Role of the host defense system and intestinal microbial flora in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2009 Oct;10(5):407–17. doi: 10.1089/sur.2009.054.
- Harmsen H.J.M., Wildeboer-Veloo A.C.M., Raangs G.C., 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 Jan;30(1):61–7. doi: 10.1097/00005176–200001000–00019.
- Grönlund 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 Jan;28(1):19–25. doi: 10.1097/00005176–199901000–00007.
- Bonnemaison 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(4):304–10. doi: 10.1159/000073639.
- Tanaka S., Kobayasi T., Songjiinda P., et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009 Jun;56(1):80–7. doi: 10.1111/j.1574–695X.2009.00553.x.
- 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 Jun;23(6):463–70. doi: 10.1007/s10096–004–1146–0.
- Duan M., Han Z., Huang N. Changes of intestinal microflora in neonatal necrotizing enterocolitis: a single-center study. *J Int Med Res.* 2020 Sep;48(9):300060520957804. doi: 10.1177/0300060520957804.
- Jacquot A., Neveu D., Aujoulat F., et al. Dynamics and clinical evolution of bacterial gut microflora in extremely premature patients. *J Pediatr.* 2011 Mar;158(3):390–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.007.
- Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002 Aug 16;51(RR-11):1–22. PMID: 12211284.
- Mercer B.M., Miodovnik M., Thurnau G.R., et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA.* 1997 Sep 24;278(12):989–95. PMID: 9307346.
- Edwards R.K. Chorioamnionitis and labor. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005 Jun;32(2):287–96, x. doi: 10.1016/j.ogc.2004.12.002.
- Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W.; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet.* 2001 Mar 31;357(9261):979–88. doi: 10.1016/S0140–6736(00)04233–1. Erratum in: *Lancet* 2001 Jul 14;358(9276):156. PMID: 11293640.
- Al-Sabbagh A., Moss S., Subhedar N. Neonatal necrotizing enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxycylav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Mar;89(2): F187. doi: 10.1136/adc.2002.022731.
- 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 May;198(5): e54–6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.12.022.
- Yahamanyam P.K., Rasiah S.V., Ewer A.K. Necrotizing enterocolitis: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology.* 2014; 4: 31–42. doi: 10.2147/RRN.S36576.
- Kobrinsky B.A., Molodchenkov A.I., Blagosklonov N.A., Lukin A.V. Applying meta-analysis methods in liver failure diagnosis and treatment. 2017; 30(4):745–753. (in Russ.) doi: 10.15827/0236–235X.120.745–753.
Кобринский Б. А., Молодченков А. И., Благодослов Н. А., Лукин А. В. Применение методов метаанализа в диагностике и лечении пациентов с печеночной недостаточностью. Программные продукты и системы. 2017; 30(4):745–753. doi: 10.15827/0236–235X.120.745–753.
- Mercer B.M. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003 Jan;101(1):178–93. doi: 10.1016/S0029–7844(02)02366–9.