

Ю.А. Іванів, д.м.н., професор, Н.В. Лозинська, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

# Ехокардіографічні методи оцінки ритму серця плода

**Порушення серцевого ритму і провідності – важливий аспект медицини плода. Основною метою обстеження плода з виявленою аритмією є встановлення механізму її виникнення, оцінка гемодинамічних наслідків, розробка необхідної лікувальної тактики і спостереження в динаміці. Оскільки прогноз залежить не тільки від характеру аритмії, а й від наявності супутньої серцевої та позасерцевої патології, ультразвукове обстеження серця плода є оптимальним методом її оцінки.**

Аритмія – найпоширеніша знахідка під час обстеження серця плода, яка, за різними даними, становить від 11 до 15% [1, 2].

Аритмія плода може бути представлена нерегулярним серцевим ритмом, порушеннями частоти скорочень серця чи їх комбінацією.

Нормальний ритм серця плода характеризується:

- регулярними скороченнями з частотою 100-180 уд/хв;
- співвідношенням 1:1 між скороченнями передсердь і шлуночків.

Враховуючи вищесказане, показаннями для проведення ЕхоКГ серця плода з метою оцінки серцевого ритму є:

- постійна чи тривала частота скорочень серця плода 100 уд/хв чи менше (нетривалі періоди брадикардії по 1-2 хв, які виявляють під час рутинних акушерських оглядів, не вимагають додаткових обстежень);
- постійна чи тривала частота скорочень серця плода 180 уд/хв і вище;
- нерегулярний ритм серця плода, що триває постійно чи періодично повторюється;
- водянка плода нез'ясованого генезу [3].

ЕхоКГ – доступний і високоефективний метод оцінки ритму серця плода, який дає змогу виявити й охарактеризувати аритмію, дослідити її гемодинамічне значення, передбачити прогноз і визначити лікувальну тактику, а також забезпечує надійне динамічне спостереження за ефективністю лікування, що оптимізує ведення вагітності, планування пологів і подальших заходів.

Уперше за допомогою одновимірної ЕхоКГ ритм серця плода було проаналізовано на початку 80-х років минулого століття [4-7]. Запровадження двовимірної ЕхоКГ і поєднання в реальному часі обох методів дало змогу подолати недоліки М-способу й достовірно оцінити не тільки частоту серцевих скорочень, а й атріовентрикулярне співвідношення серцевого циклу, а також виявити ектопічну активність передсердь і шлуночків [8]. Наступним кроком стало використання імпульсного доплера, який забезпечує швидку і якісну інформацію про серцевий ритм [9, 10]. На початку третього тисячоліття арсенал діагностичних можливостей поповнився новими методиками візуалізації міокарда і тканинною доплерографією [11-14].

Роль ЕхоКГ в оцінці ритму серця плода полягає в реєстрації механічних подій, які є проявом електрофізіологічної активності серця, а саме скорочень передсердь, шлуночків.

Систола передсердь і систола шлуночків мають різні ультразвукові маркери, які покроково використовують для трактування серцевого ритму. І ці кроки такі:

- виявлення частоти і регулярності передсердних і шлуночкових подій;
- оцінка співвідношення між ними.

Обстеження починається з двовимірної ехографії – дослідження анатомічних особливостей серця, оцінки ритму і функціонального стану серцево-судинної системи, виявлення можливих ускладнень (ознаки серцевої недостатності, серозити тощо). Крім цього, В-спосіб дає змогу оптимізувати зображення серця плода й отримати найбільш коректний ультразвуковий перетин для застосування таких методик.

Одновимірна ЕхоКГ – найстаріша методика оцінки ритму плода, але заслужено залишається актуальною і в наш час.

Промінь М-способу реєструє рух анатомічних структур серця. Систоли передсердь відповідає рух стінок передсердь, іншою ознакою є А-хвиля руху стулок атріовентрикулярних клапанів, яка в нормі завжди наступає за Е-хвилею – еквівалентом ранньодіастолічної фази наповнення шлуночків. Скорочення шлуночків визначають з допомогою трьох ехо-маркерів: рух стінок шлуночків, закриття атріовентрикулярних клапанів і відкриття півмісяцевих клапанів.

Отже, М-спосіб здатний розшифрувати ритм серця плода, одночасно реєструючи механічну активність передсердь і шлуночків й аналізуючи хронологічну послідовність між ними, й оптимально використовувати запис із швидкістю 100 мм/сек. Арсенал методу широкий.

М-промінь, спрямований крізь порожнини передсердя і шлуночка, відображає скорочення стінок серця і їх послідовність (рис. 1) [4, 7, 10, 15, 16].

Скорочення передсердь інколи важко оцінити у разі збільшення порожнини серця плода, зниження скоротливої здатності чи за наявності полісерозиту [17]. У таких випадках оптимальним є отримання площини перетину через порожнину шлуночка й атріовентрикулярний клапан або атріовентрикулярний і півмісяцевий клапани (рис. 2) [4, 6, 16].

Ще одним методом оцінки ритму плода є одновимірне зображення через аортальний клапан і стінку лівого передсердя (рис. 3) [7, 10, 18].

Зазначимо можливі обмеження у використанні одновимірної ЕхоКГ. Не завжди вдається скерувати М-промінь крізь необхідні анатомічні структури серця через «незручне» положення плода. Технічні інновації останніх років, а саме анатомічний М-спосіб, дають змогу нівелювати цей недолік – орієнтувати М-промінь у необхідній площині. Суттєвим недоліком є неадекватні зображення через такі чинники, як водянка плода, ожиріння матері. Не варто також забувати про технічні характеристики ультразвукового апаратури і наявність досвіду в сонографіста, що може стати суттєвим лімітуючим чинником у разі застосування не тільки М-способу, а й інших методик.

Кольорову доплерографію можна застосовувати для підсилення одновимірної ЕхоКГ у діагностиці аритмії. Завдяки такому поєднанню краще візуалізується скорочення передсердь і шлуночків у результаті реєстрації потоків крові кольором (рис. 4). Оптимальним є використання низьких швидкостей шкали кольорового доплера (40-60 см/с) для внутрішньосерцевих структур при максимальній частоті повторення кадрів [3].

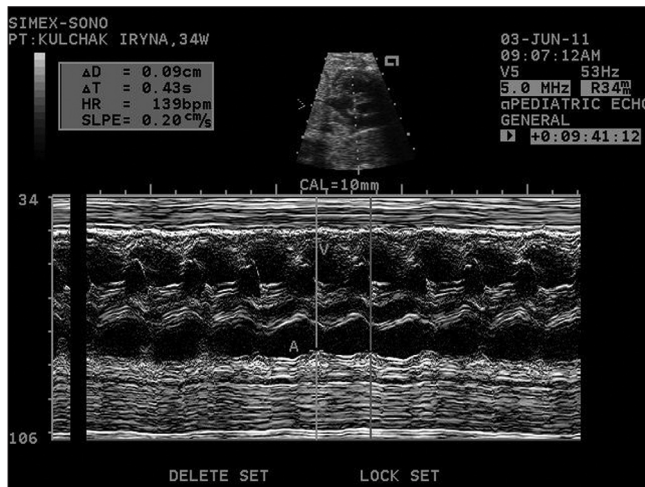


Рис. 1. М-промінь спрямовано крізь порожнини передсердя і шлуночка: А – систола передсердь; В – систола шлуночків

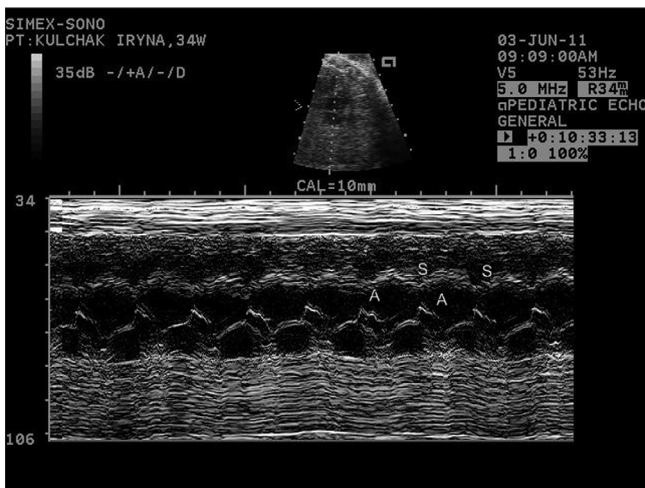


Рис. 2. М-спосіб: А – хвиля пізньодіастолічної фази наповнення шлуночків, яка відповідає систолі передсердь; S – систолічне скорочення стінки шлуночка

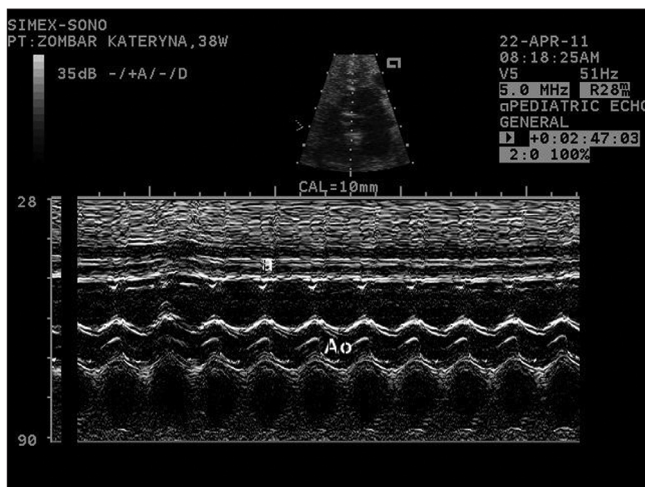


Рис. 3. М-спосіб, промінь спрямовано крізь порожнину передсердя і аортальний клапан: а – систола передсердя; Ао – відкриття стулок аортального клапана під час систоли шлуночка



Ю.А. Іванів

Імпульсна доплерографія також є високоефективною методикою діагностики аритмії плода. Одночасна реєстрація передсердного і шлуночкового систолічних потоків дає змогу оцінити частоту скорочень і ритм серця.

Позиція пробного об'єму на межі вхідного й вихідного трактів лівого шлуночка забезпечує синхронний запис систоли передсердя як А-хвилі трансмітрального потоку і систоли шлуночка – трансаортального потоку (рис. 5) [19, 20].

Головним недоліком цього методу є неможливість зареєструвати будь-які передсердні події під час систоли шлуночків, коли закриті атріовентрикулярні клапани, а отже, порушення ритму, в основі яких лежить атріовентрикулярна дисоціація, не діагностуються [20].

Одначасний запис доплерівських кривих у висхідній аорті й верхній порожнистій вені дає змогу подолати вказане вище обмеження (рис. 6). Скороченню шлуночка відповідає систолічний

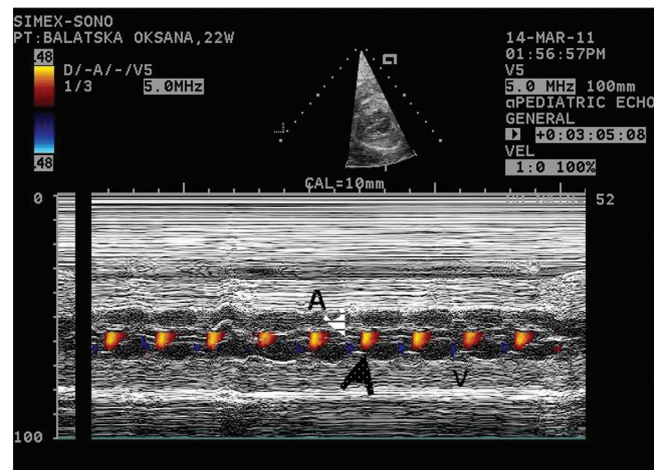


Рис. 4. М-колір: біла стрілка вказує на діастолічний потік, зумовлений систолою передсердя; чорна стрілка – на систолічний потік, зумовлений скороченням шлуночка

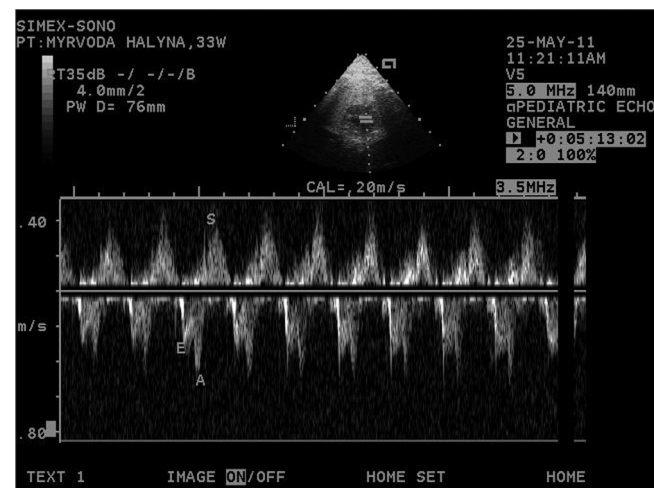


Рис. 5. Імпульсна доплерографія з одночасною реєстрацією трансмітрального і трансаортального потоків: Е – хвиля ранньодіастолічного наповнення шлуночків, А – хвиля пізньодіастолічного наповнення шлуночків, S – систолічний потік в аорту

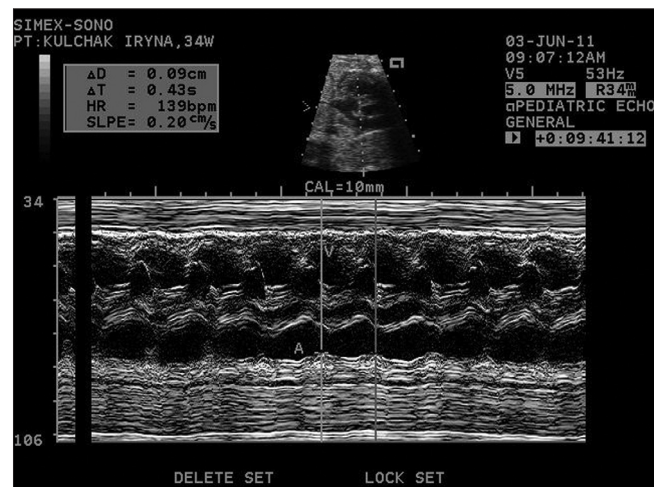
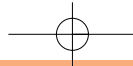


Рис. 6. Імпульсна доплерографія з одночасною реєстрацією потоків у висхідній аорті й ВПВ: VCS – потік у ВПВ, Ао – систолічний потік у висхідній аорті, а – зворотна а-хвиля потоку у ВПВ



потік в аорті, а систолі передсердь – зворотна а-хвиля потоку у верхній порожнистий вени (ВПВ) [16, 19, 21-24].

Аналогічні ехо-маркери отримують під час реєстрації потоків у нижній аорті й нижній порожнистий вени [25].

Аналіз ритму плода можливий і при синхронному записі потоків у легеневих артеріях і венах. Використання кольорової доплерографії полегшує візуалізацію легеневих судин. Антеградний потік у легеневих артеріях вказує на систолу шлуночків, зворотна хвиля у легеневих венах – на систолу передсердь [26].

Оцінка часових інтервалів є однією із складових при диференційній діагностиці аритмій. Так, атріовентрикулярний часовий інтервал (AV time integral) – період від початку систоли передсердя до початку систоли шлуночка – відповідає інтервалу PQ на ЕКГ, його використовують для виявлення порушень атріовентрикулярної провідності. Розрахунок співвідношення AV і VA (період від початку систоли шлуночка до початку систоли передсердя) часових інтервалів допомагає у диференційній діагностиці тахіаритмій (рис. 7). Використання швидкості розгортки графіків потоків при імпульсній доплерографії 100 мм/с дає змогу точно оцінити часові проміжки; її рекомендують у разі застосування цієї методики [10, 21, 23].

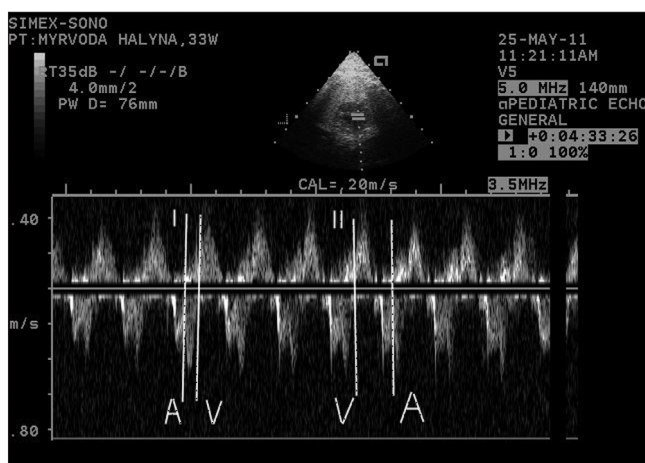


Рис. 7. Імпульсна доплерографія з оцінкою часових інтервалів: I – атріовентрикулярний інтервал (AV); II – шлуночково-передсердний інтервал (VA)

Аналіз міокардіальної деформації – новітня технологія, що ґрунтується на принципах традиційної доплерографії. Цей метод відсікає низькоамплітудні й високошвидкісні сигнали від потоку крові, але фіксує високоамплітудні сигнали з низькою швидкістю від міокарда. Тканинна імпульсна доплерографія дає змогу оцінити систолічний й діастолічний компоненти руху міокарда одночасно (рис. 8). Для цього пробний об'єм треба помістити на бокову стінку одного із шлуночків у проекції фіброзного кільця атріовентрикулярного клапана [13, 14, 27].



Рис. 8. Тканинна імпульсна доплерографія: e – ранньодіастолічна хвиля, а – систола передсердя, s – систола шлуночка

Методики візуалізації міокарда (тканинна доплерографія – TDI, strain rate) технічно прості, їх можна використовувати наприкінці I триместру вагітності. Обмеженням є нечітке В-зображення. Кінетокардіограми – діаграми, отримані під час аналізу міокардіальної деформації, дають змогу швидко й точно провести диференційну діагностику аритмій плода.

Оскільки методику тканинної доплерографії у фетальній ЕхоКГ застосовують порівняно недавно, триває період накопичення і стандартизації даних для подальшого їх використання в щоденній практиці [14, 27].

Література

1. Respondek M. Ocena wartosci echokardiografii w rozpoznawaniu patologii układu krążenia płodu / M. Respondek // Praca na stopien doktorata habilitowanego medycyny, Lodz 1994.  
2. Baumann P. Management of the fetus with cardiac disease / P. Baumann, J.A. Copel, C.S. Kleinman // Ultrasound Q. – 1992. – 10. – P. 57.  
3. Fyfe D. Sonographic Assessment of Fetal Cardiac Arrhythmias / D.A. Fyfe, K. Meyer, C. Case // Seminars in ultrasound CT and MRI. – 1993. – V. 14. – P. 286-297.  
4. Kleinman C. Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias / C.S. Kleinman, J. Hobbins, C. Jaffe // Pediatrics. – 1980. – V. 65. – P. 1059-1067.  
5. Wladimiroff J. M-mode and pulsed Doppler ultrasound assessment of severe fetal bradycardia / J.W. Wladimiroff, J. McGhie, R. Hovestreydt-Snijder et al. // Br J Obstet Gynecol. – 1981. – V. 88. – P. 1246-1248.  
6. DeVore G. Fetal echocardiography. II. The diagnosis and significance of a pericardial effusion in the fetus using real-time-directed M-mode ultrasound / G.R. DeVore, R. Donnerstein, C. Kleinman et al. // Am J Obstet Gynecol. – 1982. – V. 144. – P. 693-700.  
7. Allan L. Evaluation of fetal arrhythmias by echocardiography / L.D. Allan, R. Anderson, I. Sullivan et al. // Br Heart J. – 1983. – V. 50. – P. 240-245.  
8. Kain J. Noninvasive fetal ECG monitoring System / J.S. Kain, M. Hirsh, S. Akselrod / Circulation. – 1995. – V. 1. – P. 707.

9. Kleinman C. In utero diagnosis and treatment of fetal supraventricular tachycardia / C.S. Kleinman, J. Copel, E. Weinstein et al. // Semin Perinato. – 1985. – V. 9. – P. 113-129.  
10. Fouron J. Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contraction / J.C. Fouron, F. Proulx, J. Miro // Obstet Gynecol. – 2000. – V. 96. – P. 732-736.  
11. Paladini D. Tissue Doppler imaging of the fetal heart / D. Paladini, A. Lamberti, A. Teodoro // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2000. – V. 16. – P. 530-535.  
12. Rein A. Use of high-frame rate imaging and doppler tissue echocardiography in the diagnosis of fetal ventricular tachycardia / A.J. Rein, J. Levine, A. Nir // J Am Soc Echocardiogr. – 2001. – V. 14. – P. 149-151.  
13. Rein A. Curved M mode and anatomical M mode tissue velocity maps of fetal atrial and ventricular wall motion. A better method for evaluating fetal heart rhythm / A.J. Rein, A. Nir, D. Gilon et al. // Circulation. – 1999. – V. 100. – P. 2074.  
14. Rein A. Use of tissue velocity imaging in the diagnosis of fetal cardiac arrhythmias / A.J. Rein, C. O'Donnell, T. Geva et al. // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 1827-1833.  
15. Shapiro I. Prenatal diagnosis of fetal arrhythmias: A new echocardiographic technique / I. Shapiro, M. Sharf, E. Abinader // J Clin Ultrasound. – 1984. – V. 12. – P. 369.  
16. Yasuki Maeno. Fetal Arrhythmias Intrauterine Diagnosis and Treatment / Yasuki Maeno // The Kurume Medical Journal. – 1991. – V. 38. – P. 327-336.  
17. Strasburger J. Doppler echocardiography in the diagnosis and management of persistent fetal arrhythmias / J.F. Strasburger, J. Huhta, J. Carpenter et al. // J Am Coll Cardiol. – 1986. – V. 7. – P. 1386.  
18. Stewart P. Arrhythmia and structural abnormalities of the fetal heart / P.A. Stewart, H. Tonge, J.Wladimiroff // Br Heart J. – 1983. – V. 50. – P. 550-554.  
19. Hornberger L. Rhythm abnormalities of the fetus / L.K. Hornberger, D.Sahn // Heart. – 2007. – P. 1294-1300.  
20. Glickstein J. The fetal Doppler mechanical PR interval: avalidation study / J.Glickstein, J.Buyon, M.Kim et al. // Fetal Diagn Ther. – 2004. – V. 19. – P. 31-34.  
21. Andelfinger G. Reference values for time intervals between atrial and ventricular contractions of the fetal heart measured by two Doppler techniques / G. Andelfinger, J. Fouron, S.Sonesson et al. // Am J Cardiol. – 2001. – V. 88. – P. 1433-1436.  
22. Fouron J. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings / J.C. Fouron, A. Fournier, F. Proulx et al. // Heart. – 2003. – V. 89. – P. 1211-1216.  
23. Nii M. Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal Electrocardiography / M. Nii, R. Hamilton, L. Fenwick // Heart. – 2006. – V. 92. – P. 1831-1837.  
24. Hornberger L. Echocardiographic assessment of fetal arrhythmias / L.K. Hornberger // Heart. – 2007. – V. 93. – P. 1331-1333.  
25. Chan F. Simultaneous pulsed Doppler velocimetry of fetal aorta and inferior vena cava. Diagnosis of fetal congenital heart block: two case reports / F.Y. Chan, A. Ghosh, M. Tang // European Journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology. – 1990. – V. 35. – P. 89-95.  
26. Carvalho J. Evaluation of fetal arrhythmias from simultaneous pulsed wave Doppler in pulmonary artery and vein / J.S. Carvalho, F. Prefumo, V. Ciardelli et al. // Heart. – 2007. – V. 93. – P. 1448-1453.  
27. Tutschek B. Fetal tissue Doppler echocardiography: detection rates of quantitative assessment of the fetal heart / B. Tutschek, T. Zimmermann, T. Buck et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2003. – V. 21. – P. 26-32.

Т.М. Лекарева, к.м.н., НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отто РАМН

# Прекоцепционная подготовка

Продолжение. Начало на стр. 36.

до 8%, что связано как с применением антиконвульсантов, так и с генетическими факторами [17]. До настоящего времени не ясна роль гипоксии и ишемии тканей в момент приступа. Пренатальное консультирование в данной ситуации включает назначение 1-4 мг фолиевой кислоты в сутки. Противозлептические препараты не разрешены к применению во время беременности. Рекомендуется использование парацетамола для купирования болевого синдрома [18].

В случае отягощенного анамнеза в отношении тромбофилии применение гепарина, предпочтительнее низкомолекулярного, должно быть начато как можно раньше. Если женщина получает непрямые антикоагулянты (варфарин), их применение необходимо прекратить еще до наступления беременности в связи с тератогенным эффектом [19]. В регионах, эндемических по гипотиреозу, рекомендуется определение функции щитовидной железы.

После проведенного обследования и при отсутствии противопоказаний к планированию беременности перед супружеской парой встает вопрос, когда же отменить контрацепцию. Если у супругов уже есть дети, то следующую беременность рекомендуется планировать не ранее чем через 18 месяцев после предыдущих родов. Более короткий промежуток повышает риск невынашивания [20].

Сроки отмены контрацепции зависят от метода, используемого партнерами.

• Применение барьерных, ритмических методов или прерванного полового акта не влияет на фертильность, и прекратить их применение можно в любое время.

• Спермициды могут обладать тератогенным действием, поэтому желательно планировать беременность после очередной менструации.

• После прекращения приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) циклические функциональные системы гипоталамус-гипофиз-яичники восстанавливаются быстро. Более того, прием препаратов данной группы в течение 3-4 месяцев приводит к повышению чувствительности рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы и стимуляции овуляции (так называемый эффект рикошета) после отмены контрацептива. Период полувыведения компонентов КОК в среднем не превышает 24 ч. Таким образом, после

окончания приема таблеток очередной упаковки достаточно лишь не возобновить прием препарата после 7-дневного перерыва. Случайный прием КОК на ранних сроках беременности не опасен и не является показанием для прерывания беременности. Аналогичные правила относятся к другим средствам комбинированной гормональной контрацепции – контрацептивному пластырю и вагинальному кольцу.

• При планировании беременности прием оральных контрацептивов, содержащих только прогестаген, прекращается непосредственно перед зачатием.

• После извлечения гормоновыделяющей внутриматочной системы состояние эндометрия восстанавливается через месяц, поэтому целесообразно использовать барьерные методы в течение одного менструального цикла после ее удаления.

• В случае применения прогестагенных инъекционных контрацептивов восстановление фертильности может произойти в среднем через 1,5 года после прекращения использования, что ограничивает их применение у женщин, заинтересованных в беременности.

Если в первых циклах после отмены контрацепции зачатие не наступает, можно рекомендовать использование тестов на овуляцию, позволяющих составить представление о функции яичников и оптимизировать половую жизнь. Данные тест-системы основаны на определении содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ) в моче. Быстрое повышение концентрации ЛГ в сыворотке в середине менструального цикла свидетельствует о том, что через 24-36 ч произойдет овуляция. На практике быстрый рост уровня ЛГ оказался лучшим предиктором овуляции, чем количественные показатели концентрации данного гормона. Ультразвуковое наблюдение за созреванием фолликула подтвердило, что выброс ЛГ определяется в моче за 24-36 ч до овуляции, что во времени совпадает с резким повышением содержания данного гормона в плазме. Наиболее подходящими для зачатия считаются два дня после того, как установлен пиковый выброс ЛГ. Шанс наступления беременности в случае полового акта в эти дни максимален.

Таким образом, состояние здоровья женщины до зачатия оказывает существенное влияние на течение беременности и родов, а также морфофункциональное состояние плода. Подробное консультирование супружеской пары на этапе планирования беременности до отмены контрацепции

позволяет прогнозировать и предотвратить возможные осложнения беременности и родов и способствовать появлению на свет здорового ребенка.

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for improving preconception health and health care: United States: a report of the CC/ATSDR Preconception Care Workgroup and the Select Panel on Preconception care. MMWR Morb Mortal Weekly Rep. 2006; 55: 1-23.  
2. Klebanoff M.A., Levine R.J., DerSimonian R., Clemens J.D., Wilkins D.G. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. N Engl J Med 1999; 341: 1639-44.  
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Substance abuse in pregnancy. ACOG Technical Bulletin Number 195, July 1994 (replaces No. 96, September 1986). Int J Gynaecol Obstet 1994; 47: 73-80.  
4. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the surgeon general office on smoking and health. Atlanta, 2004.  
5. Wynn M., Wynn A. A fertility diet for planning pregnancy. Nutr Health 1995; 10: 219-38.  
6. Cefalo R.C., Moos M.K. Preconceptional health promotion. In: Cefalo R.C., Moos M.K., eds. Preconceptional health care: a practical guide. 2d ed. St. Louis: Mosby, 1995.  
7. Gjerdingen D.K., Fontaine P. Preconception health care: a critical task for family physicians. J Am Board Fam Pract 1991; 4: 237-50.  
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal viral and parasitic infections. ACOG Practice Bulletin Number 20, September 2000. Obstet Gynecol 2000; 96: 1-13.  
9. Piper J.M., Wen T.S. Perinatal cytomegalovirus and toxoplasmosis: challenges of antepartum therapy. Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 81-96.  
10. Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 1117.  
11. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin study. Lancet. 1991; 338: 131-137.  
12. Berry R.J. et al. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. N Engl J Med, vol. 341, 20, 1999, p. 1485-1490.  
13. Bukowski R. et al. Preconception folate prevents preterm delivery. Am J Obstet Gynec, suppl. Society for maternal and fetal medicine, 28th annual meeting, vol. 197, 6, 2007.  
14. Iqbal M.M. Prevention of neural tube defects by preconceptional use of folic acid. Pediatr Rev 2000; 21: 58-66.  
15. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. Clinical Diabetes 2000; 18: 124-8.  
16. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.  
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Seizure disorders in pregnancy. ACOG educational bulletin. Number 231, December 1996. Int J Gynaecol Obstet 1997; 56: 279-86.  
18. Malone F.D., D'Alton M.E. Drugs in pregnancy: anticonvulsants. Semin Perinatol 1997; 21: 114-23.  
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. ACOG Practice Bulletin Number 19, August 2000. Obstet Gynecol 2000; 96: 1-10.  
20. Conde-Agudelo A. et al. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes. J Am Med association, vol. 295, 15, 2006, p. 1809-1823.

