

Саматова Ф.Ж.,
Негмаджанов Б.Б.,
Фаттаева Ш.М.

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПРЕРЫВАНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. - проф. Негмаджанов Б.Б) педиатрического факультета СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М.)

Неразвивающаяся беременность (НБ) — комплекс патологических симптомов, включающих внутриутробную гибель плода (эмбриона), патологическую инертность миометрия и нарушения системы гемостаза.

Эпидемиология. Частота НБ в популяции составляет 15-20%.

Проблема невынашивания беременности чрезвычайно актуальна в медицинском и социальном аспектах. Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает НБ [9,22,23,29]. В структуре репродуктивных потерь частота НБ составляет 10- 20% [7,11,24,29,]. Наиболее часто это происходит в первом триместре - до 12 недель, однако прекращение развития может случаться и на более поздних сроках гестации [8,14]. Гибель эмбриона (плода) не всегда сопровождается быстрым самопроизвольным изгнанием его из матки. В литературе выделяют 6 больших групп причин прекращения прогрессирования беременности [11,17,20]. К ним относятся: генетические нарушения, гормональные нарушения, инфекционные причины, иммунологические нарушения, тромбофилические нарушения, патология матки [8,10,29].

Эндокринные причины невынашивания беременности авторы отмечают в 8-20% случаев [5,10,14,18,26,28]. В последние годы большое значение придают инфекции плода, возбудителями которой являются микроорганизмы условно-патогенной группы, в том числе инфекций, передающихся половым путём [7,8,14,16,25].

Персистирующая внутриматочная урогенитальная инфекция является мощным фактором, который запускает каскад активации цитокинов: ФНО-а, ИЛ-2, ИФН-у, ИЛ-12. ИЛ-15 и естественных цитотоксических клеток (НК). которые в условиях воспаления оказывают повреждающее действие на уровне эндотелия [5,23,26]. В результате нарушаются процессы инвазии, и дифференцировки трофобласта в сосудах децидуальной ткани образуются микротромбы, что в итоге приводит к гибели эмбриона. Вместе с тем, встречаются необъяснимые причины невынашивания беременности, это обусловлено нарушениями в клеточном и гуморальном звене иммунитета [13,18,20]. Особое значение имеет антифосфолипидный синдром (синдром аутоиммунизации). Этот термин, объединяет патогенетические основы нарушения репродуктивной функции и наличие антифосфолипидных антител [7,26]. Несмотря на все возможные причины прекращения жизнедеятельности плода до 15% женщин имеют аномалии анатомического строения

матки, что и является причиной невынашивания беременности [10,14,25]. Неразвивающаяся беременность может являться результатом воздействия полиэтиологических факторов включающим нарушения иммунной системы, системы гемостаза, нарастание интоксикации, появление деструктивных, дегенеративных и некротических изменений в матке в связи с длительным нахождением погибшего плода [11,27].

Современные представления о деструктивных и дегенеративных процессах при различной патологии основываются на знаниях о роли изменений клеточных мембран, и участия системы антирадикальной и антиперекисной защиты представляющей собой многоуровневую и многофункциональную систему [20,24]. Она поддерживает физиологический уровень активных форм кислорода и свободных радикалов, и защищает биологические системы организма от их повреждающего действия [5,8,21,29]. Нарушение динамического равновесия между антиоксидантной и радикальной физиологическими константами может стать патогенетической основой окислительного стресса и свободнорадикальной патологией. К ним относят иммунологические и воспалительные процессы [11,20]. В связи с этим в литературе активно обсуждается значение процессов свободнорадикального окисления в молекулярных механизмах адаптационных реакций при разнообразных заболеваниях, в том числе и при акушерской патологии [11].

Причины неразвивающейся беременности многочисленны и нередко комплексны. В повседневной практике часто бывает нелегко установить конкретный фактор, приведший к данной патологии, так как этому мешает мацерация тканей после смерти плода, что затрудняет их генетическое и морфологическое исследование (9.18.27).

Среди ведущих этиологических факторов неразвивающейся беременности следует прежде всего отметить *инфекционный*.

Персистенция в эндометрии бактериально-

вирусной инфекции нередко способствует усилению или возникновению эндокринопатий у матери, сопровождается нарушениями в системе гемостаза и метаболическими изменениями в слизистой оболочке матки, что может служить причиной остановки развития эмбриона (плода) [8,22,28]. Особенностью этиологической структуры воспалительных заболеваний в настоящее время являются различные ассоциации микроорганизмов, включающие анаэробные бактерии, факультативные стрептококки, вирусы. Это обусловлено в определенной мере особенностями иммунного ответа организма матери, при котором невозможна полная элиминация возбудителя из организма. [22,27]. Не каждый эмбрион (плод), контактирующий с инфекцией, обязательно инфицируется; кроме того, степень повреждения его бывает разной. Оно может быть вызвано микроорганизмами, имеющими определенный тропизм к некоторым тканям, а также сосудистой недостаточностью, обусловленной воспалением сосудов плода или плаценты [13,21,29]. Спектр возбудителей инфекций, способных вызвать раннее антенатальное инфицирование и последующую смерть эмбриона, следующий. Некоторые виды условно-патогенной флоры - стрептококки, стафилококки, *E. coli*, клебсиеллы и др. Вирусы краснухи, ЦМВ, ВПГ, аденовирус 7, вирус Коксаки. Микоплазмы, хламидии, трепонема, микобактерии. Простейшие - токсоплазмы, плазмодии, грибы рода *Candida*.

Патогенез. Основным патогенетическим моментом неразвивающейся беременной™ является остановка в первую очередь ФНК при продолжающемся маточно-плацентарном кровообращении. Выделяют следующие патоморфологические процессы, характерные для неразвивающейся беременности [10,25,28]. Снижение и прекращение эмбриохориального кровообращения в сочетании с инволюционными изменениями ворсин хориона. Пограничным состоянием между нарушенной и неразвивающейся беременностью считается отсутствие эритроцитов в просвете отдельно сохранившихся сосудов. Это свидетельствует о несомненной смерти эмбриона и полном прекращении метаболических процессов, необходимых для развития беременности [11,14,25].

Прекращение МПК на фоне инволюционных изменений децидуальной ткани. Перифокальная лейкоцитарно-фибринозная экссудативная реакция эндометрия, вызванная присутствием погибших элементов плодного яйца

Doctor axBorotnomasi. Samarqand в полости матки. Ее особенностью является выраженный фибринозный компонент, благодаря которому происходит биологическая "консервация" эмбриотрофобластических остатков. При неразвивающейся беременности может иметь место феномен "обратного развития эндометрия",

связанный с длительной персистенцией желтого тела яичника в условиях постепенно угасающей гормональной активности умершего плода [20,28]. Эндометрий, прилежащий к зоне расположения регрессирующего плодного пузыря, некоторое время может сохранять децидуальную трансформацию, но на большем протяжении имеет нефункционирующий или гипопластичный вид. При полном регрессе желтого тела может начаться созревание очередных фолликулов в яичнике, и тогда эндометрий будет иметь признаки ранней, средней или поздней стадии фазы пролиферации. О длительной персистенции неразвивающейся беременности свидетельствуют признаки железисто-кистозной гиперплазии эндометрия [11,19,27].

После смерти эмбриона и остановки ФПК стенки сосудов спадаются, в просвете капилляров ворсин обнаруживаются эритроциты, отмечается гидропический отек (вторичный) и фиброз стромы ворсин. Если в сосудах ворсин отсутствуют эритроциты, то можно предположить, что остановка эмбриоплацентарного кровообращения наступила до 4-5 нед гестации; если преобладают ядерные эритроциты, то смерть эмбриона произошла в период желточного кровообращения (5-9-я неделя беременности). Наличие безъядерных эритроцитов свидетельствует о нарушении развития эмбриона уже в более поздние сроки гестации [8.11,28].

Клиническая картина. Клиническая картина несостоявшегося выкидыша имеет характерные особенности. У больной исчезают субъективные признаки беременности, молочные железы уменьшаются в размерах и становятся мягкими. Менструация не восстанавливается. В ожидаемый срок не отмечают шевеление плода. Однако если движения плода появились, то они прекращаются.

При задержке мёртвого плода в матке свыше 3-4 недель, 10% женщин отмечают общее недомогание, слабость, головокружение, повышение температуры тела. Исчезновение тошноты, рвоты, слюнотечения — характерные субъективные признаки гибели плодного яйца в первые 12 недель беременности [13,21,29]. Во второй половине беременности женщина отмечает прекращение шевеления

плода. Симптом размягчения молочных желёз возникает на 3-6-е сутки после гибели плода. В молочных железах вместо молозива появляется молоко. Нагрубание молочных желёз и выделение значительного количества молозива наблюдают у женщин при гибели плода, наступившей после 25 нед развития/16.27). Клинические признаки НБ (боли, кровяные выделения из половых путей, отставание размеров матки от предполагаемого срока беременности) появляются через 2-6 нед после прекращения развития эмбриона.(9.10,18)

Исход неразвивающейся беременности. Смерть эмбриона (плода) не всегда сопровождается быстрым самопроизвольным изгнанием из матки. Отсутствие каких-либо пролиферативных и метаболических процессов со стороны клеточно-тканевых элементов плодного пузыря в связи с их далеко зашедшими дистрофическими и некробиотическими изменениями усугубляется ареактивностью матки, которая не отторгает мертвый плод. Часто наблюдаются случаи, когда погибшее плодное яйцо задерживается в матке на неопределенно долгое время. (5,11,20,23). На сегодняшний день недостаточно ясны причины столь длительной пролонгации неразвивающейся беременности и факторы, обуславливающие патологическую инертность матки. По-видимому, ареактивность матки может быть связана со следующими факторами [17,24,28]. Глубокая инвазия ворсин хориона, обеспечивающая плотное прикрепление или истинное приращение формирующейся плаценты за счет:

1. Повышенной пролиферативной активности инвазивного хориона в зоне плацентарной площадки;
2. Исходной структурно-функциональной неполноценности эндометрия в зоне имплантации в связи с предшествующими выскабливаниями матки;
3. Имплантации плодного яйца в местах незавершенной гравидарной трансформации слизистой оболочки матки.

Неполноценность реакций иммуноклеточного отторжения погибшего плодного пузыря. Развертывается каскад иммуноклеточных реакций, нацеленных на отторжение "аллогенного трансплантата", утратившего в связи со своей гибелью все иммуноблокирующие факторы. При определенной генетической идентичности супругов (родственный брак) биологическая совместимость матери и плода может быть настолько близкой, что обуславливает состояние иммунологической ареактивности матки по отношению к погибшему зародышу [13.29].

Ареактивность матки. Сократительная гипопункция миометрия может быть обусловлена:

1. Биохимическими дефектами в системе ферментативно-белкового метаболизма;
2. Хроническими воспалительными процессами

в матке, когда не образуются рецепторы к сокращающим веществам;

3.Отсутствием гормональной поддержки со стороны мертвого плода и неразвивающейся плаценты.

Чаще всего происходит постепенное отторжение погибшего плодного яйца с помощью фибринозно-лейкоцитарной экссудативной реакции в ответ на некротизированную ткань. В ходе этого процесса наряду с фибрином и лейкоцитами из сосудов эндометрия выделяются трофобластические, тромбопластические субстанции, эритроциты, что ведет к постоянным мажущим кровянистым выделениям из матки. Тело матки становится мягким, тонус миометрия исчезает, шейка приоткрывается. Все признаки беременности (цианоз влагалища, шейки матки) исчезают [11,21,25].

При длительном (2-4 нед и более) нахождении мертвого эмбриона в матке возникают аутолиз, поступление тромбопластических субстанций в кровотоки пациентки и развивается ДВС-синдром. Все это является риском развития тяжелого коагулопатического кровотечения при попытке прерывания беременности. Наиболее неблагоприятные условия маточного гемостаза имеют место у пациенток, у которых фазовые гемокоагуляционные изменения находятся в состоянии гипокоагуляции и выражена гипотония миометрия [16.18,25].

Трудности, возникающие при удалении мертвого плода, могут быть обусловлены предлежанием хориона, плаценты, расположенных в области внутреннего зева матки. Перед выскабливанием матки необходимо исследовать состояние системы гемостаза (развернутая коагулограмма). При выявленных нарушениях (гиперагрегация, гиперкоагуляция, ДВС-синдром) необходима корригирующая терапия (свежезамороженная плазма, и другие компоненты) [10.17].

Диагностика. Выявляют факторы риска хронического эндометрита: наличие двух и более медицинских аборт в анамнезе; сексуально-трансмиссивные заболевания, воспалительные заболевания половых органов. Необходимо проведение УЗИ, анализ белков АФП. ХГЧ в наиболее информативные сроки.

Физикальное исследование. Уменьшение

цианоза слизистой оболочки влагалища и шейки матки происходит через 4-5 нед после гибели плода при сроке до 16 нед беременности и спустя 6-8 нед при гибели плода в более поздние сроки. Уменьшение или отставание матки от должных размеров выявляют при гибели плода до 20 нед и особенно до 12 нед.(7,26). В ранние сроки беременности это происходит в результате рассасывания плодного яйца. При больших сроках — за счёт всасывания ОВ, мацерации и сморщивания плода. Изменение консистенции матки, её уплотнение или размягчение не считают надежным симптомом НБ. Раскрытие цервикального канала у нерожавших на 1-1,5 см, а у рожавших — на 3 см и более наблюдают при задержке мёртвого плода в полости матки от 12 до 20 нед. (8,14,21,25,). В случае гибели плода при сроке более 14 нед и нахождении его в полости матки более 4 нед при осмотре матки с помощью зеркал обнаруживают выделение из цервикального канала густой слизи коричневого цвета [20,27].

Инструментальные исследования.

Наиболее информативным методом диагностики НБ считают УЗИ, позволяющее выявить НБ задолго до появления клинических симптомов.

УЗИ позволяет во II и III триместрах установить смерть плода сразу после его гибели. Признаки внутриутробной гибели плода, выявляемые на ультрасонограммах.

Изменение головки плода.

1. Черепицеобразное захождение краёв костей черепа.
2. Расхождение краёв костей черепа.
3. Уплотнение сводов черепа.
4. Асимметрия контуров черепа.
5. Исчезновение кон туров головки.
6. Отвисание нижней челюсти.

- На 4-5-й день после гибели плода отмечают исчезновение срединных структур мозга. Важный признак длительности пребывания мёртвого плода в матке — характерные для данной патологии цифры черепного индекса (У): отношение бипариетального размера (БПР) головки плода к лобнозатылочному размеру (ЛЗР) $\times 100$. В норме он превышает 83. При задержке мёртвого плода в матке до 3 нед черепной индекс равен 74-64, при задержке более 3 нед — 64.

Дополнительные лабораторные исследования в диагностике замершей беременности включают:

- 1 .определение в сыворотке крови уровня хорионического гонадотропина (при гибели плода он снижается в 3-9 раз);
- 2.определение уровня трофобластического Б-1-гликопротеина (при замирании беременности он понижается в 6-18 раз);
- 3.определение уровня альфафетопротеина (при замершей беременности он в 2-4 раза выше нормативного);

4.определение уровня плацентоспецифического а-1-микроглобулина (при замершей беременности его показатели возрастают в 2,5-3 раза);

5. в периферической крови при замершей беременности часто увеличивается содержание моноцитов, но уменьшается количество эозинофилов и базофилов, возрастает СО.Э;

6. для выявления нарушений свертываемости крови (ДВС-синдрома) определяют время свёртывания крови, концентрацию фибриногена, время рекальцификации плазмы, ретракцию сгустка крови, активность протромбинового комплекса, фибринолитическую активность крови и другие показатели(13.18.28,).

Медикаментозное прерывание неразвивающейся беременности во втором триместре. Аборты второго триместра составляют 10-15% от всех аборт в мире, но именно на них приходится две трети основных осложнений. За последнее десятилетие значительно улучшились медикаментозные методы проведения аборта во втором триместре, став безопасными и более доступными. На сегодняшний день, в большинстве случаев, безопасный и эффективный медикаментозный аборт предлагают большинство учреждений здравоохранения. {3.4,30,32} Аборт второго триместра может быть выполнен сестрой-акушеркой под контролем гинеколога. Из-за возможности тяжелого вагинального кровотечения и серьезных осложнений рекомендуется проводить прерывание беременности во втором триместре только в тех учреждениях здравоохранения, где есть возможности для переливания крови и экстренной хирургии (включая лапаротомию). Эта статья приводит основную информацию о рекомендованном регламенте проведения медикаментозного аборта во втором триместре. Комбинация препаратов Мифепристон и Мизопростол - на сегодняшний день абсолютно разработанный и очень эффективный метод проведения аборта во втором триместре. Там, где Мифепристон не доступен (в том числе и по цене), может быть использован один Мизопростол. Эффективность его также высока (хотя и ниже, чем при использовании комбинации препаратов), но требуется более высокая общая доза препарата [16.17,49].

Искусственное прерывание беременности в поздние сроки (с 14 - до 22 нед.) продолжает оставаться одной из самых трудноразрешимых проблем в акушерстве-гинекологии. Это обусловлено тем, что сложность оперативного вмешательства и, соответственно, частота осложнений во всех случаях возрастают при увеличении срока беременности. Так, по данным исследования, проведенного в рамках Объединенной программы по изучению аборта, частота осложнений при прерывании беременности во II триместре в 3-4 раза выше, чем в I триместре (7,8% при сроке беременности до 12 недель, по сравнению с 25,1% при 13 неделях и более) [6,22,35].

Учитывая тот факт, что в мире на сегодняшний день ежегодно проводится от 20 до 30 миллионов искусственных абортов, причем 15-18% из них приходится на прерывание поздней (с 14 - до 22 нед.) беременности, легко видеть, насколько серьезная проблема - прерывание беременности во II триместре по медицинским и социальным показаниям. Однако, применяемые в настоящее время методы искусственного прерывания беременности в поздние сроки (с 14 - до 22 нед.) не всегда являются достаточно эффективными и безопасными. Задача изыскания новых, а также дальнейшее совершенствование уже существующих методик приобретает все большее практическое значение [1.3].

В связи с этим, не вызывает сомнения актуальность дальнейшего изучения механизма действия различных медикаментозных средств, применяемых для искусственного прерывания беременности во II триместре [6]. Хирургический аборт с предварительным использованием расширителей шейки матки, по мнению ряда авторов, является достаточно простым методом прерывания беременности в поздние сроки. Для расширения шейки матки могут быть использованы также ламинарии, ламидель и дилапан [1,2,4,32,37].

За последние годы разработаны нехирургические, малоинвазивные методы прерывания беременности с помощью фармакологических средств: гипертонических растворов и окситоцина, простагландинов, антипрогестагенов.

Для стимуляции сократительной активности матки может быть использовано экстра или интраамниальное введение гипертонических растворов. Механизм их действия до конца не изучен. Предполагают, что раздражение амниона и хориона ведёт к высвобождению простагландинов, которые вызывают сокращения матки и прерывание беременности [12,36].

Во II триместре беременности аборт можно индуцировать внутривенным введением синтетического окситоцина. Он также активен и при внутримышечном введении. Однако при применении

окситоцина часто развивается гипертонус матки. В последние годы в мировой практике накоплен опыт применения биологически активных веществ - простагландинов, с целью прерывания беременности поздних сроков без оперативного вмешательства. Простагландины (ПГ) - являются продуктом гидроксирования ненасыщенных жирных кислот, имеющих в своём составе циклопентан-фенантроновое кольцо. В зависимости от строения данного кольца, различают пять групп простагландинов: «А»; «В»; «Е»; «F» и «D». Наибольшее значение в репродуктивной физиологии имеют простагландины группы Е и F, непосредственным предшественником которых является арахидоновая кислота, освобождающаяся из фосфолипидов под действием фосфолипазы А [4.15, 38].

Применение простагландинов для прерывания поздних сроков беременности (13-21 нед), как альтернатива хирургического вмешательства, впервые было описано в 1971 году. Клинические исследования по изучению простагландинов показали, что они вызывают сокращения миометрия, способствуют размягчению и сглаживанию шейки матки. Применение классических простагландинов F_{1a} и E₁ является достаточно эффективным, но часто сопровождается выраженными побочными реакциями, в основном, со стороны желудочно-кишечного тракта, что значительно ограничивает возможности их использования [6,32,33,39].

Однако в последние годы ситуация изменилась после появления синтетических аналогов простагландинов типа E₁, которые являются более специфичными в отношении миометрия и вызывают незначительные побочные реакции. С целью прерывания беременности во II триместре, простагландины вводят внутривенно, внутримышечно, экстраамниально, интраамниально, вагинально и перорально. В течение последних пяти лет, с целью прерывания беременности поздних сроков, используют новый синтетический стероидный препарат мифепристон или RU-486, обладающий мощной антипрогестероной активностью. Таблетированный препарат имеет высокое сродство с рецепторами прогестерона и действует как его антагонист [4,6,19,39,40].

Антипрогестероновый эффект данного

препарата обусловлен блокированием действия прогестерона на уровне его рецепторов в эндометрии, миометрии и трофобласте. Обнаружено также, что он оказывает антиглюко- кортикоидное действие, связываясь с рецепторами глюкокортикоидов [12]

Антигестагены имеют ряд преимуществ, по сравнению с простагландинами, применяемыми с целью прерывания беременности. Известно, что основными регуляторами функциональной активности матки являются стероидные гормоны, действие которых реализуется через соответствующие рецепторы. Отмечено, что при неразвивающейся беременности снижается количество рецепторов прогестерона в децидуальной ткани и уменьшается их

образование, по сравнению с таковым, при нормально развивающейся беременности [31]. Анти- прогестерон повышает сократительную активность миометрия, приводит к синтезу эндогенных простагландинов, увеличивая в шейке матки количество рецепторов простагландинов. Началу сокращения матки предшествуют безболезненное размягчение и расширение шейки матки [15,30,31].

Таким образом, медикаментозное прерывание беременности во втором триместре с применением мифепристона+мизопростола в контролируемых условиях безопасно и очень эффективно. Так как, это снижает частоту осложнений аборта.

Литература

- Габрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии 2. Астахова ТМ. Сравнительное изучение консервативных методов искусственного прерывания беременности в втором триместре. //Автореф кнн, М., 1993, 24 стр. 3.Булгакова Е.Б. Медико-социальный портрет женщин с неразвивающейся беременностью.4. Василенко В.Л., Змеяева М.А. «Индукция родовой деятельности при перенашивании беременности». 5. Ванко Д.Вирусная инфекция в генезе неразвивающейся беременности II триместра Электронный ресурс. / Е.И Новиков [и др.]Электрон. Мед. журн. 6. Газазян М.Г., Лунова И.С., Смирнов А.М. В сб. «Искусственное прерывание беременности», Саратовский мед. университет, 2002, с.41-42
7. Гилязутдинова З.Ш. Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного. 8. Доброхотова Ю.Э. Репродуктивные потери Г.М. Бурдули. 0.1 .Флорова - М. 9.Димитрова В.И. Оздоровление женщин после неразвивающейся беременности. 10. Кисина В. Оптимизация ведения женщин, перенесших неразвивающуюся беременность // Академия Безен. 2009. - № 4. - С. 19-21. 11.Карапетян Т.Е. Современные представления о внутриутробной инфекции /. 12.Карева Е.Н., Гаспарян Н.Д., Камерницкий А.В.,. «Индукция сократительной деятельности матки». Саратовский мед. университет, 2001, стр.56-58. 13. Кошелева Н.Г. Инфекции и репродуктивное здоровье / Е.Ф. Кира // 14.Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье, проблемы и решения / В.И. Кулаков // 15. Кулавский В.А. Оптимизация ведения женщин, перенесших неразвивающуюся беременность 16.Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. М., 1999 17.Макаров О.В. Современные представления о внутриутробной инфекции / 18.Макацария А.Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике. 19.Никонов А.П., Прерывание беременности во II-триместре // Акуш. и гин. -2001. 20. Новицкий С.К. Гинекология: пер. с англ. / С.К. Роузвина : 21.Овсянникова Т.В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика / Е.В. Несяева // 22. Пономарева Ю. Современные аспекты в лечении и реабилитации женщин с несостоявшимся абортom / Е.М. Попова. А.Г. Яшук// 23.Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский. 24. Савельева Г.М., Курцер М.А., Шалина Р.И. Роль интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов. // Акуш. и гинекол., 2000, №5, стр.3-8. 25. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность 26. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности 27. Сррова О.Ф.. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности. 28. Стецюк О.Ю. Проблема внутриутробной инфекции в гинекологической практике 29.Шешукова. О.А. Быкова// Акушерство и гинекология. 2002. - № I. - С. 3-5.6) 30. Хомасуридзе А.Г.. Мачавариани П.А. «Наш опыт проведения индукции консервативного аборта комбинированным использованием мифепристона 31.Edwards D., Leonhardt S., Gass-Handel E. "Novel Mechanisms of Progesterone Antagonists and Progesterone receptor" - .1 Soc. Gynecol. Investing. 2000, 7(1): 22-24. 32.Elliot CL, Brennand JE, Calder AA. "The Effects of Mifepristone on Cervical Ripening and Labor induction in Primigrav- idae". Obstet Gynecol, 1998, 92(5): p. 804-809. 33.Eng NS, Guan AC. Comparative Study on Intravaginal Misoprostol with Gc- meprostat as an Abortifacient in Second Trimester Missed Abortion. Aust N Z .1 Obstet Gynaecol 34.Prydman R, Lelaidier C, Baton- Saint-Ml, Baton-Saint-Mlbor Induction in Woman at Term With Mifepristone (RU-486) : 35.Frydman R. Baton C. Lelaidier C. Vial M, Bourget P. Fernandez 11 - "Mifepristone for Induction of Labor". 36.Gemzell-Danielsson K. And Ostlund E. "Termination of second trimester Pregnancy with Mifepristone and Gemeprost". Acta Obstet Gynecol Scand 2000, 79. p.702-706.37.Gcmzell- Danielsson K., Marions L., Rodrigues A. ct all. "Comparison between Oral and Vaginal Administration of Misoprostol on Uterine Contractility. 38.Giagolone PL, Targosz V, Laffargue F et all. "Cervical Ripening with Mifeprispone before labor Induction : a Randomized study". 39.Khomasuridze A., Parkauli M. "Evaluation of Efficiency of Various Methods of Interruption of Pregnancy in II Trimester". 40.Rish-Panova M., Nedialkov K., Koleva .I. et all. " Termination of Second I rimester Pregnancy.