

Кармышев А.О., Рыскельдиева В.Т.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ

Karmyshev A.O., Ryskeldieva V.T.

MODERN METHODS OF ABORTION IN THE FIRST TRIMESTER

УДК:616/98.11

В статье представлен обзор литературы о современных технологиях прерывания несостоявшейся и замершей беременности на ранних сроках гестации.

Ключевые слова: *замершая беременность, несостоявшийся выкидыш, медикаментозный аборт, хирургический аборт, выжидательная тактика.*

This article presents a literature review of modern technologies interrupts void and of missed abortion in the early stages of gestation.

Key words: *frozen pregnancy, missed abortion, medical abortion, surgical abortion, wait-and-see tactics.*

Наряду с изучением факторов риска и причин гибели плода на раннем этапе его развития, внимание ученых направлено и на совершенствование лечения этой патологии. Бесспорно, что погибший плод должен быть удален из полости матки. Согласно данным литературы продолжают проводиться многочисленные научные исследования по определению наибольшей эффективности, безопасности и экономичности методов прерывания беременности.

Все существующие методы прерывания замершей или несостоявшейся беременности малого (до 12 недель + 6 дней) срока соответствуют методам, применяемым при медицинском аборте и по данным литературы их можно разделить на три большие группы:

- Хирургический метод;
- Медикаментозный метод;
- Выжидательный метод.

Наиболее традиционным считается **хирургический метод** эвакуации погибшего на ранних сроках плодного яйца, который, в свою очередь, делится на три вида – кюретаж стенок полости матки (выскабливание), электрическая вакуум-аспирация содержимого матки и мануальная вакуум-аспирация.

При всех видах хирургического метода в большинстве случаев необходима дилатация шейки матки для последующего введения кюретки или канюли вакуума.

Дилатация шейки матки бывает механическая и медикаментозная. Механическое расширение осуществляется с помощью инструментов или средств, расширяющих цервикальный канал.

Инструментальная дилатация проводится с помощью металлических или пластмассовых расширителей (бужей). Этот метод до 80-х годов прошлого столетия был самым распространенным.

Средствами, расширяющими цервикальный канал, служат ламинарии Юнона, которые вводят в шейку матки за несколько часов до хирургического аборта. Ламинарии - природные дилататоры, состоя-

щие из морских водорослей, которые после введения в цервикальный канал увеличиваются в объеме, тем самым увеличивая диаметр шейки матки.

В последние годы появились результаты исследований, свидетельствующих о положительном эффекте применения в качестве механического расширителя катетера Фолея, соответствующего размера [1].

Для подготовки шейки матки к хирургической эвакуации в последние годы используют также и гидроскопический цервикальный дилататор Dilapan – S, сделанный из гидрогеля [2]. Это ригидная гидрофильная палочка с пластиковой рукояткой, которая после введения в цервикальный канал, через 2 - 4 часа разбухает, впитывая влагу из близлежащих тканей, оказывает радиальное давление и расширяет шейку матки.

Кроме вышеописанных методов, для подготовки шейки матки к хирургической эвакуации плодного яйца все чаще используют и медикаментозные препараты. Широкое применение нашли аналоги простагландина E1 [1, 3], к которым относится мизопропрост (сайтотек). Проводятся исследования по сравнению эффективности приема мизопростола per os и интравагинально, а также 400 мг. за несколько часов до прерывания беременности [1, 3]. Кроме этого, ученые предлагают за 24 или 36 часов до хирургической эвакуации содержимого полости матки использовать per os 200 мг. мифепристона (19-норстероид, блокирующий рецепторы прогестерона) [4, 2]. В рекомендациях 2013 года ВОЗ признала положительный эффект осмотических расширителей (ламинарии и Дилапан – S) и фармакологических средств (мизопропрост, мифепристон). Вместе с этим в рекомендациях отмечены и их недостатки – дискомфорт женщины, дополнительные расходы и удлинение периода процедуры. Российские ученые также рекомендуют к использованию выше перечисленные методы дилатации шейки матки [5].

После подготовки шейки матки дилататорами проводится кюретаж, который до 80-х годов 20-го века являлся традиционным методом аборта и впервые был описан в конце 19-го века [81]. На смену острому кюретажу пришел электрический вакуум-кюретаж, т.е. после электрической аспирации необходимо было произвести для контроля качества процедуры и выскабливание. К сожалению, эти методы имеют ряд серьезных осложнений, которые являются причиной материнской заболеваемости и даже смертности. Наиболее частые из них – гематометра, перфорация матки, разрывы шейки, кровотечения, воспалительные процессы.

После кюретажа до недавнего времени самым

эффективным, безопасным и недорогим методом прерывания беременности до 12 недель считалась ручная вакуум-аспирация (РВА). Она ассоциировалась с меньшей болью, требовала меньших затрат. Согласно рекомендациям ВОЗ (Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики, 2013) РВА остается в числе безопасных методов прерывания беременности в сроке до 12-14 недель. Инструментальное расширение канала шейки матки и выскабливание считается устаревшим методом, который не должен применяться. В диссертации соотечественницы Мельничук Т.А. [6] указано на большую долю ближайших осложнений после кюретажа (38,6) по сравнению с вакуум-аспирацией (13,1%). Однако, в исследовании Regina Kulier, Linan Cheng et al. [7] в 2009 году при сравнении видов хирургического метода, установлена безопасность и эффективность всех вышеописанных видов прерывания беременности раннего срока. Эти результаты были подтверждены в работе этого же года Sigrid Brittrisan [8] и Balakrishnan S [9] в 2010 году. В рекомендациях National Institute for Health and Clinical Excellence (2012) [10] и мануальная вакуум-аспирация под местной анестезией и кюретаж под общим обезболиванием рекомендованы для прерывания замершей беременности малого срока. Касаясь вопроса обезболивания процедуры, необходимо отметить, что в последние годы ученые придают все большее значение выбору женщины [8]. По мнению исследователя Cheng L [11] седация с сохранением сознания и общий наркоз являются безопасными и способствуют уменьшению боли. О парацервикальной блокаде не имеется достаточных доказательств. По данным исследователей Университета Мичигана [7] в США 58% клиник применяют местную анестезию, для которой используются цервикальная блокада и нестероидные противовоспалительные средства, 32% клиник применяют внутривенный наркоз и лишь 10% клиник предлагают использовать общую анестезию.

Таким образом, становится очевидной разногласность мнений ученых в вопросе приоритетности и приемлемости видов хирургического прерывания беременности малого срока в целом, в том числе и замершей.

Бесспорную альтернативу хирургическому методу прерывания беременности составляет **медикаментозный метод**, который начал применяться после 1970 года с момента открытия препаратов с антипрогестагенным действием (мифепристон), а затем в 90-х годах и аналогов простагландинов (мизопропрост). Первый результат рандомизированного исследования по препаратам для прерывания беременности был опубликован Zhang et al. в 2005 году. Было отмечено, что разработка единого протокола фармакологического прерывания беременности затруднена, вследствие вариативности дозировок, разных критериев успеха, разных интервалов между дачей препарата, путей введения и критериев эффективности [2]. Медикаментозное

прерывание беременности, по данным некоторых авторов [18], более безопасный метод для случаев неразвивающейся беременности в странах с ограниченными ресурсами, т.к. в регионах с высокой распространенностью воспалительных процессов малого таза, ВИЧ – инфекции и невынашивания любое инструментальное вмешательство (РВА) повышает риск вертикального инфицирования.

В медицинской практике применяют 4 схемы медикаментозного прерывания беременности:

- Комбинированное применение мифепристона и мизопростола;
- Применение мизопростола без мифепристона;
- Применение мифепристона без мизопростола;
- Применение метотрексата и мизопростола.

Наиболее часто употребляемая схема – мифепристон с последующим применением мизопростола. Необходимо упомянуть о механизме действия этих препаратов. Мифепристон (пенкрофтон, мифегин) – препарат, обладающий антипрогестероновой активностью. Он блокирует рецепторы прогестерона (гормона беременности), глюкокортикоидов и вызывает отторжение децидуальной оболочки. Кроме того, он несколько повышает сократительную активность матки и способствует изгнанию погибшего эмбриона. Мизопропрост (сайтотек, гемепрост, сульпростон, метенепрост) – синтетический простагландин E1, созданный для профилактики и лечения язвы желудка. В связи с выраженной способностью вызывать сокращения матки он приводит к изгнанию плодного яйца. Этим действием и обусловлено его широкое применение в акушерско-гинекологической практике.

О положительном эффекте комбинации этих препаратов имеются многочисленные сведения. Grossman D в резюме доказательных данных (2004) [12] указывает на безопасность и эффективность сочетанного применения этих препаратов. Ученые в последние годы пришли к единому мнению о том, что оптимальная доза мифепристона – 200 мг. per os однократно [1]. По поводу дозировок, путей и кратности введения мизопростола ведутся активные дискуссии. Имеются исследования свидетельствующие о целесообразности применения 200, 400, 600 и 800 мг. препарата [1,13]. Мизопропрост применяется однократно, двухкратно и трехкратно [6]. Разнообразны и имеющиеся пути введения медикамента – per os, сублингвально, буккально и вагинально [2, 10]. Имеются данные о том, что экспульсия мизопростола при вагинальном введении происходит в 66,0 – 99,0% случаев [2, 18]. Кроме того, проведены исследования по оценке распространенного мнения о повышении эффективности мизопростола после смачивания. Их результаты свидетельствуют об отсутствии повышения эффективности после увлажнения таблетки [3,13]. В то же время имеется множество сторонников интравагинального применения препарата [19, 13]. Российский

исследователь И.А. Агаркова, занимающаяся проблемой неразвивающейся беременности [5], также рекомендует использование вышеназванных антипрогестагенов в сочетании с простагландинами для лечения замершей беременности. Несмотря на эти оптимистичные рекомендации, исследователями S. Nielsen, M. Nahlin et al. (2005) [16] получены неожиданные данные о неэффективности применения 400 мг. мифепристона в комбинации с 400 мг. мизопростола per os. Прямые результаты этого исследования не рекомендуют использовать это сочетание для женщин с замершей беременностью на ранних сроках. Эффективность применения отмечена всего лишь в 52% случаев. В обзоре доказательных данных Weeks A. [17] указывает на наличие исследований как опровергающих эффективность мифепристона, так и ее подтверждающих. Все же в глобальном руководстве ВОЗ (Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики, 2013) без указания о неразвивающейся беременности применение мифепристона в дозе 200 мг. per os в комбинации с мизопростолом 400 или 800 мг. интравагинально, сублингвально или буккально **рекомендовано** для прерывания беременности до 12 недель.

О монорегимном применении мизопростола среди ученых ведутся активные дебаты. Большинство исследователей склоняется к тому, что один мизопростол не достаточно эффективен при прогрессирующей беременности в малом сроке. По данным одного мультицентрового исследования в 30% случаев после применения монорегима мизопростола требуется вмешательство в виду неполного выкидыша [13]. Эффективность его возрастает с увеличением срока беременности [21], поэтому в сроке до 12 недель необходимо использовать его комбинацию с мифепристоном.

По данным исследований и, исходя из механизма действия лекарственного средства, применение мифепристона необязательно при прерывании замершей беременности и лечения неполного выкидыша, т.к. имеется уже погибший плод и соответственно уровень прогестерона низкий [19]. Однако, исследователь Р.Р. Юлбарисова [18], проведя работу по сравнению 200 и 600 мг. мифепристона с последующим применением мизопростола, утверждает, что при неразвивающейся беременности малого срока использование 200 мг. мифепристона на 9,6% улучшает лечебный эффект. Согласно рекомендациям Ассоциации акушеров - гинекологов FIGO (2012) прерывание missed abortion в сроке до 12 недель следует проводить без мифепристона, что существенно повышает экономический эффект монорегима мизопростола. Всем известно, что мифепристон гораздо дороже мизопростола и для стран с ограниченными ресурсами, к которым относится и КР, это имеет немаловажное значение. National Institute for Health and Clinical Excellence в своих протоколах [10] также не рекомендует при замершей беременности применять

мифепристон. По мнению британских ученых следует ограничиваться приемом мизопростола интравагинально в дозе 600 и 800 мг. Такую же схему лечения неразвивающейся беременности предлагает использовать ученый В.В. Абрамченко [4].

Имеются сведения о положительном эффекте разных дозировок и разных путей введения одного мизопростола. При сравнении 400 и 800 мг. мизопростола при неполном выкидыше и замершей беременности интравагинально установлена удовлетворительная его эффективность в дозе 400 мг. интравагинально [13,20]. При сравнении 600 и 800 мг. препарата полное опорожнение матки было зарегистрировано при применении 600 мг. в 87,8% случаев, а при применении 800 мг. – в 90,6% случаев [13]. Следовательно, дозировка 600 мг. удовлетворят понятию хорошей активности. Имеются данные об удовлетворительной эффективности 800 мг. мизопростола, введенного интравагинально [14]. По поводу путей введения лекарства среди ученых также нет однозначного мнения. Исследователь Rita Shashi Gupta (2006) [19] утверждает, что при применении per os мизопростол дает больше побочных эффектов, чем при интравагинальном приеме, а Fateme Davari Tanha (2010) [15] считает, что мизопростол сублингвально более эффективен и приемлем, чем интравагинально. О большей эффективности интравагинального мизопростола по сравнению с введением его per os свидетельствует и Regina Kulier et al. [14]. Однако, в глобальном руководстве ВОЗ (Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики, 2013) без указания о неразвивающейся беременности применение мизопростола в монорегиме **не рекомендовано**.

Небольшое количество сведений имеется и о монорегимном применении мифепристона. В клиническом обзоре Davor Jurkovic (2013) [20] отмечается возможность проведения фармакологического аборта с дополнительной дозой мифепристона. В другом исследовании отмечена довольно высокая клиническая эффективность монорегима мифепристона – 76% [17].

Что касается комбинации метотрексата и мизопростола, то сведения по этой схеме лечения можно назвать разноречивыми. Известно, что метотрексат, являющийся антагонистом фолиевой кислоты, препятствует синтезу ДНК. Это противоопухолевое и антиметаболическое средство. В рекомендациях ВОЗ (2013) данный вид прерывания беременности не отмечен как безопасный и эффективный. Эта комбинация широко применялась до одобрения использования мифепристона, но метотрексат обладает выраженной тератогенной активностью и в случаях изменения решения женщины или продолжения беременности после приема препаратов может нанести серьезный вред. Однако в обзоре В.В. Абрамченко [4] имеются свидетельства широкого применения метотрексата

отдельно и в сочетании с мизопростолом. Отмечается 100% активность препаратов в комбинации. Автор отмечает лишь увеличение длительности процедуры до 5 недель. Кроме того, отмечена особая наглядность эффективности метотрексата и мизопростола при неразвивающейся беременности. Исследователи предлагают применять метотрексат внутримышечно и per os [12].

Учитывая современные акценты на право выбора женщины метода прерывания беременности, становится все более популярным метод **выжидательного ведения** несостоявшегося выкидыша малого срока, в том числе и замершей беременности. Данная тактика существует давно, но с периода изобретения медикаментозных методов она перестала пользоваться популярностью. Метод основан на том, что погибшее плодное яйцо становится инородным телом в матке и через какое-то время она начинает его отторгать. На сегодняшний день существуют временные рамки, в течение которых должен произойти выкидыш. Исследователи пришли к выводу, что прерывание беременности сроком до 12 недель должно произойти в течение 14 дней – «правило 2-х недель» [12]. В течение этого периода необходимо проводить тщательное наблюдение за беременной со дня диагностики замершей беременности без каких-либо интервенций. В руководстве NICE (2012) [10] отмечен акцент на том, что этот метод должен быть технологией первой линии, в случае неудачи которой необходимо прибегнуть к альтернативным схемам лечения. Прежде чем женщина выберет тактику выжидания, она должна быть хорошо проконсультирована обо всех возможных изменениях в ее состоянии [12]. Многие психологические осложнения, связанные не только с потерей самой беременности, но и с процедурой ее прерывания [12]. Женщины боятся хирургического вмешательства и условий, при которых оно производится. Основное его преимущество – исключение внутривенного наркоза [9]. Следует отметить, что согласно литературным источникам стран постсоветского пространства выжидательный метод не получил широкого распространения. Видимо результаты его имеют прямую зависимость от социально-экономического уровня страны. Все недавние исследования по изучению эффективности тактики выжидания при неразвивающейся беременности проводятся в высокоразвитых странах, где широко развито консультирование и контроль беременной в домашних условиях [2,10,17]. По поводу клинической эффективности этой методики нет единого мнения. Так, одни ученые свидетельствуют о ее высокой эффективности – 76,7% [13] и ставят на один уровень с медикаментозным методом, а другие о низкой – 25% [21]. По данным одного Кокрановского обзора лишь 10% женщин нуждались впоследствии в хирургической эвакуации плодного яйца [106], а в исследовании D. Durkovic [21] установлено, что только у 24,7% женщин полный выкидыш

произошел лишь к 48 дню наблюдения. Традиционно считается, что выжидательная тактика не повышает риска инфицирования, который всегда присутствует при хирургическом методе. По данным исследований, опубликованных в 2006 и 2012 годах частота инфицирования при хирургическом и выжидательном методе одинаковая и уровень ее низкий – 0,5 – 2,0% [15]. Что касается кровотечений, то при выжидательной тактике хирургическая эвакуация плодного яйца производится чаще и по экстренным показаниям [11,15]. При сравнении клинической эффективности выжидательной и медикаментозной тактик выявлено явное преимущество медикаментозного метода. В группе медикаментозного прерывания беременности эффективность достигала 83%, а в группе placebo – 13% [3].

Экономический эффект выжидательной тактики в случае неуспеха сводится на ноль, т.к. при возникновении осложнений или неполного опорожнения матки необходимо хирургическое вмешательство. В рандомизированных клинических исследованиях, сравнивающих экономическую эффективность всех трех методов установлено, что выжидательная и медикаментозная тактика достоверно экономически выгоднее, чем хирургическая [2,17]. В рекомендациях ВОЗ прерывание беременности выжидательным методом не оговаривается. В КР эта методика также не получила применения и не имеет соответствующего протокола.

Наиболее часто встречаемые осложнения после медикаментозного вмешательства – эндометрит и прогрессирующая беременность (0,66%), а после ручной вакуум-аспирации – остатки плодного яйца, эндометрит и прогрессирующая беременность (8,6%) [17].

Суммируя все вышесказанное можно утверждать, что единого мнения о целесообразности применения того или иного метода до сих пор нет. Выбор метода прерывания беременности должен быть индивидуальным.

Хирургический метод высоко клинически эффективен, менее экономичен, но приемлем. В тоже время он понижает возможность выбора женщины, нарушает ее психоэмоциональное состояние. При его применении необходима аналгезия. Он минимизирует кровопотерю, но в тоже время повышает риск перфорации матки, разрывов шейки и инфицирования. При неправильном применении он ведет к формированию синдрома Ашермана.

Медикаментозный метод высоко клинически эффективен, экономичен и приемлем. Он повышает возможность выбора женщины, незначительно нарушает ее психоэмоциональное состояние. При его использовании редко применяется аналгезия. В тоже время он отличается от РВА большей кровопотерей, но исключает перфорацию, разрывы шейки матки, синдром Ашермана и минимизирует риск инфицирования. В случае неудачи все же приходится прибегать к хирургической эвакуации плодного яйца.

Выжидательный метод – метод малой клинической эффективности, но при его применении увеличивается значимость роли пациентки. Метод выжидания экономически максимально эффективен и приемлем в любых условиях. При выборе этого метода психоэмоциональные нарушения женщины минимизируются, исключена необходимость анальгезии. В процессе выжидания невозможны травматизация матки и редки инфекционные осложнения, но в тоже время высок процент осложненных кровотечением и необходимости экстренного хирургического вмешательства. Эти пациентки достоверно чаще обращаются за дополнительной консультацией к врачу.

Многочисленность исследований по сравнению хирургического и медикаментозных методов прерывания беременности, разнообразность взглядов ученых на должествующие дозировки, пути, кратность и режимы введения препаратов, отсутствие единого подхода в лечении замершей беременности малого срока, а также отсутствие протоколов по лечению замершей беременности в Кыргызской Республике являются основанием для проведения дальнейших исследований данной проблемы.

Список использованной литературы:

- Hayat T. A comparative Study of vaginal Nisoprostol And Cervical Catheter for Priming the Cervix in First Trimester Missed Abortion // ANNALS VOL 16. NO. 3 Jul. – Sept. 2010. №113
- Wang Y-X, Huang M-J, He T et.al. Comparison of clinical efficacy of three methods for cervical ripening followed by surgical evacuation in early missed abortion // Journal of Reproduction and Contraception. DOI: 10.1016/S1001-7844%2813%2960012-7. №72
- Shaikh, ZAN. Comparison between misoprostal alone and misoprostal with manual vacuum aspiration for the treatment of missed and incomplete miscarriage // RCOG 2008 BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. POSTER PRESENTATIONS. P. 83. №108
- Абрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии // «Интел Тек», Петрозаводск, 2003. С. 70-75. №62
- Агаркова И.А. Неразвивающаяся беременность: проблема предгравидарной подготовки и снижения репродуктивных потерь // газета «Новости медицины и фармации», 381 – 2011 (тематический номер). №1
- Мельничук Т.А. Клинические аспекты искусственных методов прерывания беременности // Автореф. дисс. канд. мед. наук, Бишкек, 2007. С. 19-20. №115
- Regina Kulier, Linan Cheng, Anis Fekih et al. Surgical methods for first trimester termination of pregnancy // Published Online: 8 JUL 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD002900. №69
- SIGRID BRITRISTAN, MELISSA GILLIAM. First Trimester Surgical Abortion // CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, 2009. Volume 52, Number 2, 151–159. №74
- Blakrishnan S. Хирургические методы прерывания беременности в первом триместре: Комментарий БРЗ (последняя редакция: 1 июня 2010 года). Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения. №105
- NICE clinical guideline 154. Ectopic pregnancy and miscarriage. Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage, Issued: December 2012, p. 19-22. №65
- Cheng L. Купирование боли в ходе хирургического аборта в первом триместре: Комментарий БРЗ (последняя редакция: 1 апреля 2010 г.). Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения. №103
- Grossman D. Медикаментозный аборт в первом триместре беременности: Комментарий БРЗ (последняя редакция: 3 сентября 2004 г.). Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения. №102
- Francisco BARCELO, Catalina DE PACO, Jose J. LO' PEZ-ESPI'N et.al. The management of missed miscarriage in an outpatient setting: 800 versus 600 mg of vaginal misoprostol // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2012; 52: 39–43. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2011.01382.x. №90
- Regina Kulier, Nathalie Kapp, A Metin Gülmezoglu. Medical methods for first trimester abortion // Cochrane Fertility Regulation Group. Assessed as up-to-date: 27 FEB 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD002855.pub4. №87
- Fateme Davari Tanha, Mohadeseh Feizi and Mamak Shariat. Sublingual versus vaginal misoprostol for the management of missed abortion // The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. Vol.36, No.3: 525-532, June 2010. №41
- S. Nielsen, M. Hahlin, J. J. PtetZrChristensen. Unsuccessful treatment of missed abortion with a combination of an antiprogesterone and a prostaglandin E1 analogue // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. №93
- Weeks A. Медикаментозное лечение по поводу ранней гибели плода (ранее 24 недель) // Комментарий БРЗ (последняя редакция: 4 января 2007 года) Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения. №101
- Юлбарисова Р.Р. Оптимизация ведения пациенток с неразвивающейся беременностью // дисс. канд. мед. наук, Уфа, 2014. С. 100. №117
- Rita, Shashi Gupta, Surender Cumar. A randomised Comparison of Oral and Vaginal Misoprostol for Medical Management of First Trimester Missed Abortion // JK SCIENCE, Vol. 8 No. 1, January-March 2006. №118
- Davor Jurkovic, Caroline Overton, Ruth Bender-Atik. Diagnosis and management of first trimester miscarriage // BMJ 2013; 346: 13676 doi: 10.1136 / bmj.13676 (Published 19 June 2013). №44
- D. Jurkovic, J. A. Ross, K. H. Nicolaidis. Expectant management of missed miscarriage // Article first published online: 19 AUG 2005. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10184.x. №88

Рецензент: д.м.н., профессор Рыбалкина Л.Д.