

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
БУРЯТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ДОРЖИ БАНЗАРОВА

*На правах рукописи*

**Жамсоева Ирина Базаровна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРЕРЫВАНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ  
ПЛОДА ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
**Алексеева Лилия Лазаревна**

Улан-Удэ – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Методы прерывания беременности в поздние сроки .....	13
1.2 Мифепристон и мизопростол, механизмы действия .....	21
1.3 Последствия прерывания беременности на поздних сроках .....	25
1.4 Хорионический гонадотропин человеческий .....	29
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1 Объект и дизайн исследования .....	34
2.2 Методы исследования .....	38
2.2.1 Общеклинические методы .....	38
2.2.2 Функциональный метод .....	39
2.2.3 Иммуноферментный метод .....	40
2.2.4 Методы статистического анализа .....	40
2.2.5 Технология медикаментозного прерывания беременности во втором триместре .....	40
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	43
3.1 Общая характеристика беременных женщин с ВПР плода .....	43
3.2 ВПР плода как причина прерывания беременности во втором триместре .....	53
3.3 Сравнительный анализ эффективности медикаментозного прерывания беременности при ВПР плода во втором триместре у женщин без рубца на матке в зависимости от дозы мизопростола, срока гестации и паритета .....	58
3.4 Медикаментозное прерывание беременности у женщин с рубцом на матке во втором триместре .....	64
3.5 Анализ побочных эффектов мизопростола при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре .....	66

3.6 Динамика изменения уровня общего хорионического гонадотропина в зависимости от дозы мизопростола . . . . .	67
3.7 Особенности восстановления менструальной функции и репродуктивной системы после искусственного медикаментозного прерывания беременности во втором триместре . . . . .	68
3.8 Обсуждение результатов . . . . .	71
ВЫВОДЫ . . . . .	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	80
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ . . . . .	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ . . . . .	82
ЛИТЕРАТУРА . . . . .	84
ПРИЛОЖЕНИЕ . . . . .	101

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Демографическая ситуация в Российской Федерации характеризуется снижением уровня рождаемости, высоким числом аборт, увеличением заболеваемости и смертности населения. Проблема охраны здоровья матери и ребенка остается приоритетной не только в Российской Федерации, но и во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире проводят около 56 млн аборт, из которых 10 % приходится на второй триместр беременности [145]. В России за 2020 г. зарегистрировано 450 408 аборт, или 13,1 на 1000 женщин фертильного возраста (из них 0,38 – по медицинским показаниям), в Республике Бурятия – 13,2 аборт на 1000 женщин фертильного возраста [24]. В структуре материнской смертности за 2019 г. доля аборт составила 13,1 %, прерывание беременности на поздних сроках – 89,5 % [49]. Риск материнской смертности повышается в 100 раз при проведении аборт, особенно с увеличением гестационного срока – в 2 раза на каждые 2 недели беременности, достигая максимума во время родов при доношенной беременности [14].

Одними из показаний для прерывания беременности во втором триместре являются поздно манифестирующие и несовместимые с жизнью врожденные пороки развития плода (ВПР). По данным ВОЗ, в мире ежегодно рождается 4–6 % детей с аномалиями развития, летальность которых составляет 40–50 %. Исследования, проведенные в разных странах, показали, что 25–30 % всех перинатальных потерь обусловлено анатомическими дефектами органов, а в 15–20 % случаев беременность завершается мертворождением младенцев [32; 143]. По данным статистики, за 2019 г. врожденные пороки развития, явившиеся причиной младенческой смертности, составили в РФ 10,3 [40] и РБ 11,7 [44] на 10 тыс. родившихся живыми.

Дети с врожденными аномалиями развития – не только медицинская, но и социальная проблема. В связи с поздно манифестирующими пороками

развития плода стоит вопрос о необходимости прерывания беременности во втором триместре, что в 3–4 раза увеличивает риск для здоровья женщин [26].

Для прерывания беременности сроком более 12 недель рекомендуется как медикаментозный, так и хирургический метод [51; 110]. Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология"» от 20 октября 2020 г. № 1130н (зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 № 60869), к хирургическим методам относятся гистеротомия, дилатация цервикального канала с последующей инструментальной эвакуацией содержимого полости матки, которые проводятся под анестезией. Вышеперечисленные методы связаны с развитием рисков осложнений: восходящей инфекцией, анестезией, механическими повреждениями стенок, сосудов матки и цервикального канала, психологической травмой и отрицательным влиянием на дальнейшую репродуктивную функцию пациенток. Гистеротомия и инструментальная эвакуация содержимого полости матки являются быстрыми, эффективными, инвазивными и травматичными методами, которые можно применять при возникновении экстренных показаний или наличии противопоказаний для медикаментозного аборта.

В настоящее время прерывание беременности во втором триместре должно быть консервативным, эффективным, безопасным, обеспечивающим максимальное сохранение и восстановление эндометрия. В 2012 г. ВОЗ на основании многочисленных исследований были разработаны и рекомендованы схемы медикаментозного прерывания в сроке 12–21 нед. 6 дней – мифепристон 200 мг перорально, через 36–48 часов – введение во влагалище мизопростола 800 мкг однократно и далее по 400 мкг вагинально каждые 3 часа до 4 доз. Учитывая отсутствие в России единого подхода к технике проведения индуцированного аборта после 12 нед. и высокий процент диагностики врожденных пороков развития во втором триместре беременности в Республике Бурятия, 3 июля 2017 г. в работу Республиканского перинатального центра был утвержден и внедрен локальный клинический протокол «Медикаментозное

прерывание беременности на поздних сроках в условиях гинекологического стационара ГАУЗ "Республиканский перинатальный центр МЗ РБ"», в котором рекомендовано две схемы медикаментозного прерывания беременности в зависимости от дозы мизопростола.

Позднее, 4 декабря 2018 г., Министерством здравоохранения Российской Федерации одобрены клинические рекомендации «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалий развития плода» № 15-4/10/2-7839, в соответствии с которыми для прерывания беременности сроком 12–21 нед. 6 дней рекомендован мифепристон 200 мг перорально с осмотическими дилататорами, через 24–48 часов – введение во влагалище мизопростола 800 мкг однократно, а при отсутствии регулярной родовой деятельности в течение 4 часов – повторный прием мизопростола 400 мкг во влагалище или под язык каждые 3 часа до прерывания беременности. При наличии в анамнезе кесарева сечения дозу мизопростола следует уменьшить в 2 раза.

В Регистре лекарственных средств России указано, что действие мизопростола начинается через 30 минут после введения и длится не менее 3–6 часов, прием 50 мкг препарата вызывает короткий и умеренный эффект, 200 мкг – выраженный эффект [52].

Таким образом, нет точных сведений о минимальной эффективной дозе мизопростола, сопряженной с меньшими побочными эффектами для прерывания беременности с ВПР плода во втором триместре, а также с рубцом на матке. В связи с этим после изучения механизма действия препарата нами разработаны и внедрены в практическую деятельность схемы медикаментозного прерывания беременности во втором триместре в зависимости от дозы мизопростола.

### **Степень разработанности темы исследования**

Изучение вопросов, связанных с эффективной и безопасной схемой медикаментозного прерывания беременности во втором триместре, занимает одно из ведущих мест в современной репродуктивной медицине и не теряет своей актуальности на протяжении многих лет. До сих пор во всем мире нет единого

мнения об «идеальной схеме» медикаментозного аборта во втором триместре [145], сопряженной с максимальной abortивной эффективностью и минимальными побочными эффектами препаратов.

Проведенный обзор литературных источников по тематике диссертационной работы свидетельствует о разнообразии комбинации мифепристона с мизопростолом – интервалов, способов и дозы введения простагландина E1 при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре [12; 68; 88; 105; 145], при этом частота появления побочных эффектов при использовании мизопростола зависит от дозы и способов введения препарата [16; 27; 105; 145].

Вопросами оценки abortивной эффективности мизопростола в зависимости от дозы и срока гестации занимался целый ряд зарубежных исследователей [78; 99; 114; 145]. По данным А. Faundes (2011), дозу мизопростола следует уменьшать от 800 до 25 мкг по мере увеличения срока беременности [90]. Однако другие авторы утверждают, что дозы мизопростола требуется больше, когда срок беременности превышает 17 недель [125]. Сокращение интервала между введением мифепристона и мизопростола (до 24 часов) значительно снижает общую продолжительность аборта [99]. В последние годы изучается эффективность комбинированных методов, сочетающих медикаментозные и механические средства (катетер Фолея, осмотические расширители) для повышения эффективности и уменьшения частоты осложнений [14; 16; 21; 48; 150]. Отмечается, что внедрение стандартизированной схемы прерывания беременности во втором триместре способствует значительному уменьшению времени индукции и частоты осложнений [149].

В то же время, несмотря на активный поиск оптимальной схемы медикаментозного аборта во втором триместре, до сих пор нет точных рекомендаций о минимально эффективных дозах простагландина E1 в сочетании с антипрогестинами и осмотическими дилататорами в зависимости от срока гестации и сопряженными с ним минимальными побочными эффектами. При этом некоторые авторы отмечают необходимость индивидуального подхода

к выбору схем прерывания беременности для снижения медикаментозной нагрузки на пациентку [99; 111], что определило цель настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Оценить эффективность медикаментозного прерывания беременности при врожденных пороках развития плода во втором триместре в зависимости от дозы мизопростола, сроков гестации и паритета.

### **Задачи исследования:**

1. Выявить структуру врожденных пороков развития плода при медикаментозном прерывании беременности по медицинским показаниям во втором триместре в зависимости от срока гестации в Республике Бурятия.

2. Установить эффективную дозу мизопростола при прерывании беременности с ВПР плода во втором триместре в зависимости от срока гестации и паритета.

3. Оценить эффективную дозу мизопростола при медикаментозном аборте во втором триместре у женщин с рубцом на матке.

4. Определить динамику изменения уровня общего ХГЧ в сыворотке крови во время медикаментозного прерывания беременности с ВПР плода во втором триместре в зависимости от дозы мизопростола.

5. Оценить отдаленные результаты восстановления менструальной и репродуктивной функций после медикаментозного аборта во втором триместре.

### **Научная новизна исследования**

Впервые предложена концепция индивидуального подхода в зависимости от срока гестации и паритета к выбору минимально эффективной дозы мизопростола в схемах медикаментозного прерывания беременности во втором триместре при ВПР плода для снижения частоты побочных эффектов метода и улучшения переносимости вмешательства.

Установлена высокая abortивная эффективность низкой дозы мизопростола (200 мкг) интравагинально после применения мифепристона 200 мг в сочетании с предварительной подготовкой шейки матки палочками ламинарии при сроке 16–21 нед. 6 дней, сопряженная с уменьшением частоты побочных эффектов



препарата и у женщин, не имеющих в анамнезе роды, вне зависимости от срока гестации. Предложена стартовая доза мизопростола 200 мкг интравагинально для искусственного медикаментозного прерывания беременности во втором триместре у женщин с рубцом на матке независимо от срока гестации как альтернатива рекомендуемой в настоящее время дозе 400 мкг интравагинально.

Впервые определена динамика снижения общего хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови при медикаментозном прерывании беременности с ВПР плода во втором триместре. Показано, что снижение уровня общего ХГЧ не зависит от применяемой дозы мизопростола и составляет более чем 30 раз от исходного на 3–4-е сутки постабортного периода.

Впервые изучено восстановление менструальной и репродуктивной функций после медикаментозного аборта во втором триместре. Установлено, что регулярная менструальная функция восстанавливается в среднем через 30 (28; 30) дней у 80,9 % пациенток, восстановление репродуктивной функции происходит в среднем через 7,5 (4,0; 11,5) месяца.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая и практическая значимость исследования состоит в том, что изучена структура врожденных пороков развития плода во втором триместре в зависимости от срока гестации в Республике Бурятия. На основании полученных результатов создана электронная база данных «Госпитальный реестр медикаментозного прерывания беременности на поздних сроках гестации» (свидетельство о регистрации № 2020620153 от 24 января 2020 г.).

Практическую значимость имеет установленная минимальная стартовая доза мизопростола для медикаментозного прерывания беременности с ВПР плода во втором триместре у пациенток без рубца на матке в зависимости от срока гестации, паритета и у женщин с рубцом на матке. Через 24 часа после применения мифепристона (200 мкг) и палочек ламинарии эффективная и безопасная доза мизопростола составляет 200 мкг в 16–21 нед. 6 дней у пациенток, имеющих в анамнезе роды, у нерожавших женщин независимо от срока гестации и у женщин с рубцом на матке (альтернативный вариант).

Результаты исследования применяются в клинической практике медицинских учреждений Республики Бурятия.

### **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных задач осуществлено рандомизированное контролируемое исследование беременных женщин с гестационным сроком 12–21 нед. 6 дней после перинатального консилиума об искусственном прерывании беременности с врожденным пороком развития плода по медицинским показаниям. В работе использовались следующие методы исследования: клиничко-анамнестические, общий и гинекологический осмотры, функциональные и лабораторные. Использован иммуноферментный метод для определения уровня общего ХГЧ в сыворотке крови. Полученный фактический материал в виде количественных, качественных клинических и параклинических признаков вводился в компьютерную базу данных.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Доза мизопростола при медикаментозном прерывании беременности с ВПР плода во втором триместре зависит от срока гестации – чем он больше, тем ниже доза. Увеличение стартовой дозы мизопростола прямо пропорционально повышению побочных эффектов препарата.

2. Альтернативная стартовая доза мизопростола при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре у женщин с рубцом на матке – 200 мкг интравагинально.

3. Уровень общего ХГЧ в сыворотке крови на 3–4-е сутки постабортного периода снижается более чем в 30 раз от исходного и не зависит от дозы мизопростола 200 и 800 мкг интравагинально.

4. После медикаментозного прерывания беременности во втором триместре восстановление менструальной функции происходит через 30 дней (28; 30), репродуктивной – через 7,45 месяца (4; 11,5).

### **Степень достоверности результатов**

Научные положения и выводы диссертационного исследования обоснованы достаточным объемом проведенных исследований; использованы современные

методы, сертифицированное оборудование и реактивы. На основании результатов исследования создана база данных с применением средств СУБД MySQL. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации изложены на заседании ученого совета ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (20 декабря 2016 г.). Материалы диссертации отражены на VI Общероссийском конгрессе «Ранние сроки беременности. Проблемы ВРТ» (Москва, 2017); XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018); V Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2019); XIV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (серия онлайн-школ) (Москва, 2020); VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2021).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют шифру и паспорту научной специальности «3.1.4. Акушерство и гинекология».

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику гинекологического стационара ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр МЗ РБ», гинекологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Улан-Удэ», разработан и утвержден локальный клинический протокол «Медикаментозное прерывание беременности на поздних сроках в условиях гинекологического стационара ГАУЗ РПЦ».

### **Публикации**

По материалам проведенного исследования опубликовано 8 работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, 1 работа

– в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus, получено свидетельство о регистрации базы данных «Госпитальный реестр медикаментозного прерывания беременности на поздних сроках гестации» (А. с. 2020620153 RU. Госпитальный реестр медикаментозного прерывания беременности на поздних сроках гестации / Жамсоева И. Б., Аталян А. В., Алексеева Л. Л. // Официальный бюл. «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем». – 2020. – № 2).

### **Личный вклад автора**

Диссертантом проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, разработан его дизайн; выполнен отбор пациентов и их рандомизация, освоены методики лабораторных исследований, проведено прерывание беременности, сформирована база данных и осуществлена статистическая обработка полученных результатов. Автор лично вел контроль над соблюдением дизайна исследования, ведением и лечением пациенток, занимался сбором материала для катамнеза, формированием базы данных, написанием и публикацией статей, составлением и оформлением текста диссертации.

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 102 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «Объект и методы исследования», главы о результатах собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 54 источника на русском и 97 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 2 рисунками и 1 схемой.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Методы прерывания беременности в поздние сроки

В XX–XXI вв. с помощью сонографии, биохимического скрининга появилась возможность диагностировать врожденные пороки развития (ВПР) плода, несовместимые с жизнью, или сочетание порока с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья ребенка, что дало основания для разработки медицинских показаний для прерывания беременности.

Структура аборт в России изменилась в связи с переходом на международные критерии определения живорождения (Приказ МЗ РФ от 27.12.2011 № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»). Однако на фоне значительного снижения общего числа прерываний беременности в Российской Федерации (с 2000 г. – в 3,5 раза, по данным Росстата, 2020 г.) отмечается стабильное число абортов по медицинским показаниям (2,6–2,8 % в структуре всех абортов, по данным МЗ РФ, 2020 г.), большая часть которых связана с ВПР плода.

В настоящее время существует несколько методов искусственного прерывания беременности во втором триместре, которые разделены на хирургические и медикаментозные [84; 137]. К хирургическим методам относятся дилатация цервикального канала с последующей эвакуацией плода и содержимого полости матки с помощью абортных щипцов и гистеротомия. Медикаментозные методы включают интраамниальное введение грамицидина С, 20%-ного раствора хлорида натрия; интра- или экстраамниальное введение простагландинов; внутривенное введение больших доз окситоцина с последующей инструментальной ревизией полости матки; медикаментозный аборт с помощью антипрогестинов в сочетании с простагландинами и предварительной дилатацией цервикального канала (расширители Гегара, катетер Фолея, осмотические дилататоры) или без нее [16; 22; 31; 43; 61; 86; 114; 129; 149].

С 1960-х гг. дилатация цервикального канала и эвакуация плода преобладает в США: в 13–15 недель этот метод используется в 99 % случаев, 16–20 недель – 95 %, 21 неделю и более – 85 % случаев. Данную технологию предпочитают и в других развитых странах, таких как Англия, Уэльс, Нидерланды [14]. При этом отмечается, что безопасность данного метода напрямую зависит от квалификации акушера-гинеколога.

Осложнениями технологии дилатации цервикального канала и эвакуации плода являются неполное завершение процедуры, травматизация шейки матки и эндометрия, гипотония матки, кровотечение [58; 97]. По данным мировой статистики, частота осложнений в виде кровотечения более 500 мл бывает не более 0,9 %, из них необходимость в гемотрансфузии составляет 0,09–0,7 %; частота повторного выскабливания полости матки – 0,05–0,4 %; перфорация стенок матки – 0,2–0,4 %, инфекционные осложнения органов малого таза – 0,8–2 % случаев. Отмечают также осложнения в оказании анестезиологической помощи во время аборта. Уровень значительных осложнений оценивается как 0,72 на 100 абортов при общей анестезии и 0,31 на 100 абортов – при местной [12; 14].

До XXI в. одним из эффективных и безопасных методов прерывания беременности на поздних сроках считалась гистеротомия. Однако данный метод является самым инвазивным и травматичным, соответственно имеет высокий процент значительных осложнений по сравнению с любыми другими методами. В связи с этим гистеротомия применяется только при необходимости быстрого и одномоментного удаления плода и плаценты при неподготовленных родовых путях, а также по соматическим и акушерским показаниям, таким как субкомпенсация и декомпенсация экстрагенитальной патологии, преждевременная отслойка плаценты, кровотечение при предлежании плаценты [31; 43].

К рекомендуемым и широко применяемым методам медикаментозного завершения аборта в настоящее время относится прерывание беременности

с помощью мифепристона и мизопростола, другие методы имеют лишь историческое значение.

В начале 1970-х гг. осуществлялась программа синтеза аналога простагландина E1 с объективным улучшением фармакологического профиля, где мизопростол показал увеличение селективности, несмотря на наличие антисекреторного и диарейного свойств [1]. Впервые в 1985 г. D. F. Lewis отметил стимулирующий эффект мизопростола на матку [53]. Простагландины группы E и F обладают выраженным утеротоническим действием независимо от срока гестации, поэтому с целью прерывания беременности данные биологически активные вещества применяли путем интраамниального, экстраамниального, внутримышечного, внутривенного введения. Однако исследования использования только простагландинов не привели к практическому их применению по нескольким причинам. Для достижения приемлемых показателей эффективности (полный аборт > 90 %) были необходимы повторные высокие дозы простагландинов (в то время были доступны сульпростон, гемепрост или метенепрост), но они имели выраженные побочные эффекты, такие как рвота и диарея, боль, для облегчения которой требовались опиоидные анальгетики, а также брадикардия, бронхоспазмы, гипотония, гипертермия, повышение внутриглазного давления [1; 14; 101].

В 1980 г. впервые компанией «Roussel Uclaf» был синтезирован стероидный препарат для перорального применения RU 486 (мифепристон), и позднее в 1985 г. M. Bygdeman и M. L. Swahn продемонстрировали, что он примерно в пять раз повышает чувствительность матки к аналогам простагландинов. Этот эффект развивается через 24–48 ч и был положен в основу раннего медикаментозного аборта, при котором через 36–48 ч после перорального приема мифепристона вводят аналоги простагландинов. Данная методика впервые была продемонстрирована в 1985 г. в Швеции при использовании внутримышечных инъекций 0,25 мг сульпростона, позднее была подтверждена в Шотландии, где употребляли гемепрост 0,5 или 1 мг в виде вагинального суппозитория. Также эта методика применялась во Франции. За этими небольшими клиническими

испытаниями последовало два значимых исследования во Франции и Великобритании. Все это подтвердило, что однократное пероральное введение мифепристона 600 мг, через 48 ч после которого вводили или сульпростон внутримышечно 0,25–0,50 мг, или гемепрост 1 мг в виде вагинального суппозитория, обеспечивает полный аборт приблизительно у 95 % женщин, при этом снижение дозы простагландина способствовало уменьшению количества побочных эффектов и увеличению приемлемости [1; 2; 102; 107].

R. Sitruk-Ware (1999) впервые провела клинические исследования с использованием различных дозировок мифепристона от 200 до 800 мг без простагландинов, эффективность составила 63–87 %. Исследования показали, что никакого повышения эффективности не наблюдается при дозах мифепристона выше 600 мг [6; 14; 59]. Кроме того, исследования как у беременных, так и у небеременных женщин показали, что фармакокинетика препарата нелинейна и пероральное введение в разовых дозах более 100 мг приводит к концентрациям в сыворотке, которые различаются минимально или совсем не различаются. Многоцентровые исследования, проведенные ВОЗ, подтвердили, что эффективность дозы 600 мг может быть сопоставима с повторными малыми дозами (5 доз по 25 мг с 12-часовыми интервалами) или однократной дозой 200 мг с последующим введением простагландина [47]. Дальнейшие исследования показали, что эффективный режим при беременности сроком более 63 дней может быть возможен путем изменения дозы и путем введения простагландинового компонента (800 мкг интравагинально), и чем выше срок беременности, тем больше частота повторного приема мизопростола, что привело к возможности выполнения аборта во втором триместре.

Отечественные ученые Э. А. Сирадзе (2006) и Т. Н. Мельник (2009) изучили эффективность и безопасность прерывания беременности во втором триместре мифепристоном. В своих работах исследователи доказали преимущество и abortивную эффективность антипрогестинов в отличие от амниоинфузии гипертоническим раствором хлорида натрия и внутривенным введением энзапроста.



По данным D. Grossman (2003), мифепристон без использования простагландинов менее эффективен, чем в комбинации с ними [14; 78; 99; 131]. Комбинированный прием снижает частоту продолжающейся беременности через 24 ч (ОР = 0,12; 95% ДИ: 0,04–0,35) и 48 ч (ОР = 0,22; 95% ДИ: 0,08–0,60) [85; 109; 124].

При медикаментозном прерывании беременности во втором триместре вагинальный прием мизопростола превосходил пероральный как при более низкой дозе – 200 мкг, так и более высокой дозе – 400 мкг. Частота абортс через 24 ч при вагинальном применении мизопростола 200 мкг также была выше, чем при пероральном (ОШ = 9,60; 95% ДИ: 3,74–24,66) [151].

Вопросами оценки abortивной эффективности мизопростола в зависимости от дозы и срока гестации занимался целый ряд зарубежных исследователей [78; 81; 99; 114; 145]. По данным A. Faundes (2011), дозу мизопростола следует уменьшать от 800 мкг до 25 мкг по мере увеличения срока беременности [90]. Однако другие авторы утверждают, что дозы мизопростола требуется больше, когда срок беременности превышает 17 недель [125]. Сокращение интервала между введением мифепристона и мизопростола (до 24 часов) значительно снизило общую продолжительность аборта [99; 100; 144].

В систематическом обзоре, опубликованном в 2011 г. в базе Кокрейна, при анализе 44 РКИ показано, что медикаментозный аборт во втором триместре с использованием комбинации мифепристона и мизопростола является наиболее эффективным и имеет наименьший временной интервал для прерывания беременности. Оптимальный путь введения мизопростола – вагинально, предпочтительно повторными дозами с интервалом в 3 часа. Помимо боли побочные эффекты вагинального мизопростола обычно легкие и проходят самостоятельно. Однако, как отмечают авторы, выводы из этого обзора ограничены диапазонами сроков гестации и различными режимами, включая дозирование, пути введения и интервалы приема лекарств [147].

В 2012 г. ВОЗ на основании многочисленных исследований были разработаны, изучены, внедрены и рекомендованы схемы медикаментозного

прерывания до 22 недель для использования в странах, где аборт разрешен законом. Согласно им, при сроке 12–21 нед. 6 дней рекомендован мифепристон 200 мг перорально, через 36–48 часов – введение во влагалище мизопростола 800 мкг однократно и далее по 400 мкг вагинально каждые 3 часа до 4 доз. Эти рекомендации включают исследования и клинические руководства Королевской коллегии акушеров и гинекологов (RCOG, Великобритания, 2004), Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG, США, 2011), Европейского медицинского агентства (ЕМЕА, 2007), Национальной федерации абортов (NAF, США, 2011) [3; 14; 19; 20; 26; 57; 62; 67; 132].

Согласно результатам исследований, проведенных в последующие годы, эксперты ВОЗ в 2018 г. несколько изменили рекомендуемые схемы аборта при сроках более 12 недель, которые в настоящее время представлены введением мифепристона 200 мг в комбинации с мизопростолом через 24–48 часов по 400 мкг интравагинально, буккально или под язык каждые 3 часа до полного прерывания [55; 71; 73; 104; 120; 121; 126; 146]. По сведениям разных авторов, эффективность рекомендованных ВОЗ схем медикаментозного прерывания достигает 98,9 % [3; 21; 29].

В последние годы изучается эффективность комбинированных методов, сочетающих медикаментозные и механические средства (катетер Фолея, осмотические расширители) для повышения эффективности и уменьшения частоты осложнений [16; 19; 42; 45; 48; 54; 72; 75; 91; 96; 112; 115]. В настоящее время схему медикаментозного аборта мифепристоном/мизопростолом во втором триместре стали дополнять применением осмотических расширителей. Используют палочки ламинарии, изготовленные из морских водорослей вида *Laminaria ditata*, которые интрацервикально абсорбируют жидкость, тем самым увеличиваются в диаметре в 3 раза в течение 12–24 часов, или стержни из искусственной осмотической субстанции аквакрил – дилапан-С с аналогичным механизмом действия [14; 20; 23; 48; 70; 76; 89; 92; 119; 134].

По данным С. В. Барина и соавт. (2017), использование дилапана-С при прерывании беременности у женщин с тяжелой соматической патологией

и антенатальной гибелью плода, которым противопоказано применение медикаментозных средств, вызывает не только дилатацию цервикального канала, но и индукцию выкидыша [4].

Особый интерес исследователей вызывает прерывание беременности у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения или миомэктомии в анамнезе. В сравнительном исследовании В. А. Chen (2008) использование мизопростола 800 мкг показало равную эффективность и безопасность при аборте в ранние сроки у пациенток с рубцом и без него (82 против 85 % соответственно,  $p = 0,50$ ) [77; 79]. Эффективность прерывания беременности в поздние сроки с использованием мизопростола и предварительным приемом мифепристона или без него составила 91 и 99 % при наличии рубца на матке или без рубца соответственно [80], в другом исследовании при сроке до 16 нед. и наличии рубца общий показатель успешных абортов составил 93,9 % [128]. Показано, что механическое праймирование шейки матки дилапаном-С с последующим вагинальным введением мизопростола приводит к неосложненному изгнанию плода и тканей гестации [133]. Систематический обзор показал, что статистически значимого риска разрыва матки у женщин, перенесших кесарево сечение в анамнезе, не было (риск 0,28 %; 95% ДИ: 0,08–1,00) [97].

Показана также эффективность применения мизопростола (от 100 до 400 мкг) для прерывания беременности у женщин с двумя кесаревыми сечениями на уровне 95,7 %, однако частота кровотечения у них была значительно выше по сравнению с другими участниками исследования, перенесшими одно кесарево сечение (ОР = 2,24; 95% ДИ: 1,11–4,0), при отсутствии значительной разницы в частоте разрыва матки (ОР = 1,44; 95% ДИ: 0,27–7,6) [95; 103].

Поиск исследований, посвященных результатам прерывания беременности в поздние сроки у нерожавших женщин, показал, что таковые не проводились. Нами было найдено только одно исследование по прерыванию беременности в первом триместре, показавшее, что у 4,7 % женщин, имевших два или более предыдущих родов, применение мифепристона/мизопростола (200 мг внутрь

и 800 мкг буккально соответственно) оказалось неэффективным по сравнению с 3,7 % нерожавших женщин (OR = 1,07, 95% ДИ: 0,54–2,14) [87].

Аналогичная ситуация сложилась и при беременности двойней. Имеется ограниченное число исследований по прерыванию беременности мифепристомом/мизопростолом при сроках до 63 дней аменореи, в которых отмечается, что эффект статистически не отличался для беременности двойней и одноплодной (91 против 97 % соответственно,  $p = 0,19$ ) [98]. Имеется утверждение, что при беременности двойней могут потребоваться более высокие дозы мифепристона, чем при одноплодной, из-за наличия двух желтых тел и повышенного количества ткани трофобласта [140]. Исследований по прерыванию беременности в поздние сроки у женщин с двойней в доступных базах публикаций не найдено.

Таким образом, в арсенале современной практической медицины относительно безопасным методом прерывания беременности во втором триместре считается медикаментозный – комбинация мифепристона с мизопростолом, однако наиболее эффективные и безопасные режимы их применения все еще не установлены и находятся в стадии изучения.

В исследованиях последних лет обращают внимание на то, что результат медикаментозного аборта в значительной степени определяется сроком беременности, состоянием шейки матки, паритетом, предыдущим опытом абортов, умеренной анемией [136]. Отмечается, что внедрение стандартизированной схемы прерывания беременности во втором триместре способствует значительному уменьшению времени индукции и частоты осложнений [149]. При этом другие авторы указывают на необходимость индивидуального подхода к выбору схем прерывания беременности для снижения медикаментозной нагрузки на пациентку [99; 111], что определяет актуальность дальнейших исследований.

## 1.2 Мифепристон и мизопропрост, механизмы действия

Мифепристон – это 19-норстероид, который является антагонистом прогестерона и глюкокортикостероидов, активен при пероральном применении. Эмпирическая формула:  $C_{29}H_{35}NO_2$  [1; 15; 63]. Данный препарат одобрен Государственным комитетом Министерства здравоохранения России (протокол 111-6 от 30 декабря 1999 г.), регистрационный номер П-8-242 № 101 1033. Он включен в Регистр лекарственных средств России в 2000 г. Широко используется в акушерско-гинекологической практике. В 2004 г. ВОЗ включила мифепристон в перечень основных лекарственных средств (WHO. Model List of Essential Medicines, 2004).

При пероральном применении мифепристона пиковый уровень содержания в плазме крови достигается менее чем через 2 часа после приема. Период полувыведения из плазмы крови данного препарата равен 26–48 часов, в минимальных концентрациях (наномоли) он сохраняется в течение нескольких дней [2; 15].

Мифепристон обладает антигестагенной, антиандрогенной, антиглюкокортикоидной и антиминералокортикоидной активностью [1; 2; 15; 28; 29]. Кроме того, данный препарат способствует восстановлению чувствительности клеток миометрия к окситоцину; повышает восприимчивость миометрия к интерлейкину-1 $\beta$ ; ингибирует влияние эстрогенов на матку, что приводит к релаксации шейки матки за счет изменения соотношения цАМФ/цГМФ, повышает чувствительность к эндогенным простагландинам [1].

При блокаде рецепторов прогестерона мифепристоном происходит разрушение материнских капилляров в отпадающей оболочке и угнетение простагландиндегидрогеназы, соответственно увеличивается концентрация простагландинов, которые индуцируют сокращение матки. Кроме того, под влиянием антипрогестинов в шейке матки повышается количество рецепторов простагландина. Началу сокращения матки предшествует размягчение и расширение шейки матки. Использование мифепристона в качестве

монотерапии и прерывания беременности в первом триместре при проведении клинических испытаний показало 60 %-ную эффективность [2].

В 1988 г. впервые в клинической практике Франции стали применять мифепристон с простагландинами [36; 52]. Клинические испытания данных препаратов для прерывания беременности на ранних сроках продемонстрировали 95%-ную abortивную эффективность [1].

Согласно рекомендациям ВОЗ (2018), для прерывания беременности принимают мифепристон 200 мг однократно внутрь (согласно инструкции по медицинскому применению препарата – 600 мг). Доказано, что доза 200 мг внутрь сопоставима по эффективности с 600 мг [1; 6; 13; 15; 16; 38; 50]. Так, результаты многочисленных исследований, проведенных в Китае, показали, что мифепристон 600 и 150 мг в комбинации с простагландинами имеет сопоставимую эффективность в отношении числа полных абортoв и составляет 88,0–97,3 % [14].

Простагландины – это биологически активные вещества, синтезируемые эндогенно из арахидоновой кислоты. Далее из такой кислоты формируются эйкозаноиды, предшественники простагландинов, которые в тканях ферментами превращаются в активные тканеспецифические метаболиты [1; 7; 145].

В настоящее время для практической гинекологии и акушерства особый интерес вызывают простагландины E1, E2 и F2 $\alpha$ . Так, в частности, простагландин E2 вырабатывается плодовой частью плаценты в организме плода, а также в тканях шейки матки. Он способствует изменению структуры тканей шейки матки, обеспечивая ее созревание, а также оказывает определенное расслабляющее действие на шейку и нижний сегмент матки. При достижении должной степени созревания шейки матки под действием простагландина E2 постепенно начинается развитие родовой деятельности. Следовательно, именно простагландину E2 принадлежит пусковая роль начала родов. Простагландин F2 $\alpha$  вырабатывается в материнской части плаценты и в стенках матки. Он поддерживает уже начавшуюся родовую деятельность, оказывая наиболее

сильное и эффективное сокращающее воздействие, способствует ограничению кровопотери в родах [7].

Простагландины являются тканеспецифическими биорегуляторами для миометрия матки человека. Воздействие их с миоцитами приводит к развитию сокращения или расслаблению в клетках миометрия [7; 92].

Простагландины E1 и E2 связываются со специфическими рецепторами EP1, EP2, EP3 и EP4, экспрессируемыми на миоцитах. При связывании простагландинов E1 и E2 с рецепторами EP1 и EP3 открывается мембранный канал для ионов кальция, способствующий увеличению концентрации внутриклеточного кальция. Пусковым моментом сокращения миометрия является связывание ионов  $Ca^{2+}$  с кальмодулином и образование комплекса  $Ca^{2+}$ -кальмодулин, который активизирует миозин-легкоцепочечную киназу (MCLK) – специфический для гладких мышц фермент, приводящий к фосфорилированию легких цепей миозина. В ответ на это миозин гидролизует АТФ до АДФ и начинает связываться с актином, меняется конформация миозина и происходит скольжение нитей миозина вдоль нитей актина, что ведет к сокращению миоцитов и развитию родовой деятельности [7].

Следует отметить, что при связывании простагландинов E1 и E2 со специфическими рецепторами типа EP2 и EP4 активизируется аденилатциклазная система, увеличивается концентрация ц-АМФ, расслабляется миометрий [7].

Таким образом, рецепторы EP1 и EP3 являются «сократительными», наибольшая концентрация которых находится в дне матки, в нижнем сегменте матки сконцентрированы «расслабляющие» рецепторы EP2 и EP4. Поэтому применение мизопростол, синтетического аналога простагландина E1, является не только правомерным в индукции выкидыша и родов, но и «физиологичным» [7].

Мизопростол – это аналог синтетического простагландина E1, стабильный при комнатной температуре [138]. Одним из главных метаболитов в плазме крови является биологически активный деэстерифицированный метаболит – мизопростоловая кислота [1; 2; 63; 64; 147].

В России впервые мифепристон был зарегистрирован в 1999 г. и в комбинации с мизопростолом для прерывания беременности стал применяться с 2009 г. В настоящее время существуют различные пути введения данного препарата: ректальный, трансбуккальный, сублингвальный, пероральный и трансвагинальный. В практической медицине применяются последние три варианта введения препарата [63; 64; 65; 66; 69; 88; 116; 119; 125; 129; 130; 149].

В 1997 г. М. Ziman и соавт. была исследована фармакокинетика мизопростола, где сравнивались вагинальный и оральный пути введения препарата дозой 400 мкг. Было выявлено, что при пероральном введении мизопростола 400 мкг концентрация мизопростоловой кислоты в плазме нарастает быстро и постепенно снижается после 120 мин. Пиковая концентрация препарата достигается через  $34 \pm 17$  мин. При вагинальном введении мизопростола 400 мкг концентрация активного метаболита в плазме повышается постепенно и медленно снижается к 240 мин. И пиковая концентрация препарата в плазме достигается через  $80 \pm 27$  мин. Концентрация мизопростоловой кислоты в плазме при пероральном введении составляет  $303 \pm 103,3$  пг в ч/мл, тогда как после трансвагинального введения –  $956,7 \pm 541,7$  пг в ч/мл. Поэтому биодоступность мизопростола при трансвагинальном введении выше, чем при пероральном, однако эффект индивидуален, что связано со значительным колебанием концентрации метаболита в плазме [1; 7; 63; 146; 151].

По данным В. В. Абрамченко (2005), снижение в плазме крови мизопростола связано с периодом его полураспада ( $t_{1/2}$ ), равного  $1,51 \pm 0,4$  (быстрая фаза) и  $177 \pm 63$  (медленная фаза). Элиминация  $t_{1/2}$  биологически активной мизопростоловой кислоты составила только  $20,6 \pm 2,2$  мин [1].

В 1999 г. был опубликован первый метаанализ, посвященный оценке эффективности индукции родов с помощью мизопростола. Вагинальное введение препарата показало высокую эффективность (в течение 24 ч родоразрешены 89,3 % беременных), чем применение окситоцина. Однако риск гиперстимуляции матки, наоборот, был выше при использовании мизопростола. Пероральное введение его также было эффективным (87,4 %): интервал от начала



родовозбуждения до родов был меньше, чем при других методах родовозбуждения. Сравнивая пероральное и вагинальное введение аналогов простагландина E<sub>1</sub>, не выявлено статистических различий в особенностях течения родов, выкидыша и побочных эффектов [1].

В феврале 2015 г. Кокрейновской группой опубликован метаанализ, посвященный использованию простагландинов для индукции родов. Показано, что мизопростол является эффективным и безопасным, что позволяет считать его лучшим современным препаратом для медикаментозного родовозбуждения [7].

### **1.3 Последствия прерывания беременности на поздних сроках**

В настоящее время, по официальным данным Росстата, за 2020 г. женское население составило 54 % [40], в Республике Бурятия – 52,3 % [44]. Из них в России только 44,9 % (34,5 млн) [40] и Бурятии 45,3 % (233,3 тыс.) находится в репродуктивном возрасте [44]. При этом отмечается тенденция к ухудшению репродуктивного здоровья женщин, увеличению хронических воспалительных заболеваний, бесплодия, эндометриоза и невынашивания беременности. В сложившейся ситуации для сохранения здоровья нации необходимо безопасное прерывание беременности по медицинским показаниям, особенно при диагностике поздно манифестирующих ВПР, последствия которых напрямую зависят от гестационного срока.

При искусственном прерывании беременности во втором триместре риск для здоровья женщины возрастает в 3–4 раза по сравнению с первым триместром [26].

Индукцированное прерывание беременности во втором триместре по медицинским показаниям связано не только с правовыми, этическими и психологическими аспектами, но прежде всего с резким увеличением частоты осложнений, стоимости реабилитации и времени для полного восстановления репродуктивного здоровья женщин [46].

Время возникновения всех последствий медикаментозного прерывания беременности можно условно разделить на три периода:

- осложнения во время прерывания беременности во втором триместре – кровотечения, перфорации, анестезиологические осложнения, эмболия околоплодными водами, прогрессирование беременности [55];
- в постабортный период (первые 21 сут. после аборта) отсроченные осложнения – остатки продуктов зачатия, развитие полипов, гематометра, эндометрит, воспалительные заболевания матки и придатков или обострение хронического воспалительного процесса, нарушения менструального цикла;
- пожизненное нарушение функции репродуктивной системы: отдаленные осложнения – повреждения и рубцовые изменения внутреннего зева и шейного канала, повреждения и дегенерация эндометрия, образование синехий в матке, нарушение проходимости маточных труб, дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГГЯС), психогенные расстройства, миома матки, эндометриоз) [5; 25; 28; 30; 43].

Такие осложнения бывают практически при всех методах прерывания беременности на поздних сроках гестации: остатки продуктов зачатия в полости матки, последующее развитие кровотечения, эндометрита и плацентарного полипа. Наиболее часто они могут возникнуть при одномоментной дилатации и эвакуации содержимого полости матки. Данный метод, конечно, эффективный и популярный, при этом успешность операции напрямую зависит от опыта врача, во время которой возможна перфорация матки, ранение петель кишечника [14].

Как при трансабдоминальном, так и трансвагинальном амниоцентезе возможны ранение петель кишечника, крупного кровеносного сосуда, некроз стенки матки, попадание хлорида натрия в брюшную полость. Попадание гипертонического раствора в ткани, сосуды, ретроплацентарное пространство приводит к гипернатриемии с развитием гиперосмолярной гипернатриемической комы. Как правило, во время или после введения гипертонического раствора хлорида натрия отмечаются возбуждение, жажда, затем наблюдаются вялость, локальные судороги. При быстром введении раствора возможна потеря сознания [43; 45].

В период развития сократительной деятельности матки наиболее частым осложнением является гипертонус матки, вследствие чего возможны преждевременная отслойка плаценты и кровотечение. Поскольку процесс происходит при неподготовленных родовых путях, высока частота оперативных вмешательств: малое кесарево сечение, экстирпация матки [43; 117].

Одномоментная эвакуация содержимого полости матки с помощью абортных щипцов сопровождается травмой шейки матки с последующим развитием истмико-цервикальной недостаточности, привычного невынашивания [14].

Избыточная кровопотеря может возникнуть вследствие травмирования матки и шейки, неполного завершения процедуры или недостаточного сокращения матки после удаления плода. Частота такого осложнения составляет, по данным мировой литературы, не более 0,9 %, из них необходимость в переливании крови возникает в 0,09–0,7 % [14]. Процент случаев, потребовавших повторного хирургического вмешательства после неполного аборта, составляет 0,05–0,4 %, частота кровотечений, связанных с разрывом матки, – 0,1–0,2 % [12], с разрывом шейки матки – 0–1 %, с перфорацией матки – 0,2–0,3 % [12; 18]. Осложнение хирургического аборта во втором триместре наблюдается в 0,2–0,4 % случаев, а частота инфекционных осложнений данного метода составляет 0,8–2 % [14].

Развитие осложнений может иметь место при проведении анестезиологических манипуляций, при этом уровень осложнений оценивается как 0,2 на 100 абортных при общей анестезии и 0,31 на 100 абортных – при местной анестезии [17; 82].

Одним из ведущих преимуществ медикаментозного прерывания беременности перед инструментальным опорожнением полости матки является отсутствие травмы эндометрия [14].

Из-за большого массива эпидемиологических данных, собранных в мире за 15–20 лет, порой бывает трудно выбрать оптимально эффективный и безопасный метод прерывания беременности во втором триместре. По данным

Г. Б. Дикке (2018), средняя частота ранних осложнений при медикаментозном аборте в ранние сроки составляет 5 % и колеблется в диапазоне от 2,7 до 7,2 % [14]. В разные годы Р. Goldstone и соавт. (2012), К. Cleland и соавт. (2013), М. Gatter и соавт. (2015) отмечали, что частота остатков продуктов зачатия в полости матки после медикаментозного аборта составляет 2,3–2,9 %, частота кровотечения, требующего инструментальной ревизии полости матки, – 0,23–2,6 %, а гемотрансфузии (> 500 мл кровопотери) – 1 случай на 1000 [14]. Гистерэктомия выполняется в 1,4 случая на 10 тыс., частота плацентарного полипа после медикаментозного аборта составляет менее 0,25 %, а такое осложнение, как ДВС-синдром, является редким при аборте и составляет 3,3 на 100 тыс. в результате массивной кровопотери или эмболии околоплодными водами. Скопление менструальной крови в матке в результате нарушения ее оттока и аномальное маточное кровотечение встречаются с частотой 2–4 %. Инфекционные осложнения в двух исследованиях с участием беременных женщин сроком до 26 нед. (34 тыс. и 46 421 чел.) составили 1 и 0,9 % соответственно. Стационарное лечение проведено 0,02 % пациенток (95% ДИ: 0,01–0,03) [14].

В 2013 г. N. Bernard и соавт. опубликованы данные о 105 женщинах с продолжающейся беременностью, из которых 46 принимали только мифепристон и 59 – мифепристон и мизопростол. Из них 94 женщины (90,4 %) родили живых детей, у 10 (9,6 %) произошел выкидыш. Общий уровень пороков развития составил 4,2 % (95% ДИ: 1,2–10,4) [14].

Частота разрыва матки по рубцу во время медикаментозного прерывания беременности во втором триместре составляет от 0,06 до 0,28 % [95; 145].

С 1988 г. европейские и американские данные показывают, что медикаментозные аборты, проведенные примерно 5,5 млн женщин, чрезвычайно редко приводили к смерти. Так, уровень смертности в результате медикаментозного аборта в США составляет 0,7 на 100 тыс. процедур, в Великобритании и Европе – 0,2 на 100 тыс. процедур. Статистика об уровне летальности после медикаментозного аборта в России отсутствует. В таких

странах, как Индия и Китай, достаточно широко применяется медикаментозный аборт, но также отсутствуют сведения об отрицательных последствиях и смертности [14].

Впервые данные о пяти смертельных случаях после медикаментозного аборта, полученные FDA в течение 4 лет, были приведены М. М. Gary и D. J. Harrison (2006): два сепсиса, одна прервавшаяся внематочная беременность, одно массивное кровотечение, одна язва желудка, осложнившаяся внутрибрюшным кровотечением [93].

Таким образом, оба метода – медикаментозный и хирургический – эффективны, однако хирургический сопряжен с большим риском для здоровья и жизни женщины [60; 106; 122; 127; 134; 135].

Исследования в этом направлении продолжаются, в том числе изучение вопросов, связанных с безопасной схемой (интервалом, способами введения и дозами мизопростола) и как непосредственными, так и отдаленными последствиями [17; 68; 88; 108; 149].

В то же время современные стандартные схемы ведения медикаментозного аборта с использованием стартовой дозы мизопростола 800 мкг и последующим введением дополнительных доз по 400 мкг каждые 3 часа не учитывают тяжесть побочных эффектов простагландина и их влияние на общее состояние пациентки в период прерывания беременности.

Несмотря на активный поиск оптимальной схемы медикаментозного аборта во втором триместре, отсутствуют рекомендации о минимально эффективных дозах мизопростола в сочетании с антипрогестином, сопряженных с его минимальными побочными эффектами.

#### **1.4 Хорионический гонадотропин человеческий**

Хорионический гонадотропин человеческий (ХГЧ) – гормон класса гонадотропинов, выделяемый главным образом плацентой и служащий для поддержания беременности [8].

Впервые о существовании хорионического гонадотропина в 1919 г. высказался Т. Hirose [82]. S. Aschheim и В. Zondek в 1927 г. выявили в моче беременной женщины гормон с лютеинизирующей гонадотропной активностью [141], который позже (через 24 года) назвали хорионическим гонадотропином человеческим. Это сложное неоднородное гликопротеиновое соединение с периодом полужизни 24 часа.

В составе ХГЧ имеются белки, гексозы, аминовые группы и нейраминная кислота. В структуре ХГЧ выделены альфа- и бета-субъединицы, уточнена их аминокислотная последовательность. Молекулярная структура ХГЧ отличается от структуры лютеинизирующего гормона с более высоким содержанием сиаловой кислоты в углеводном компоненте гликопротеинов, а также составом 28–30 терминальных аминокислот на карбоксильном конце бета-субъединицы. Молекулярный вес хорионического гонадотропина составляет 36 700, изоэлектрическая точка при рН 4,5 [82; 141].

ХГЧ продуцируют синцитиотрофобласты плаценты только у человека и приматов. Механизмы, контролирующие его биосинтез, накопление и выделение, неизвестны. В плаценте обнаружена специфичная для ХГЧ аденилатциклаза, что позволяет предполагать ауторегуляцию гормона. Секреция ХГЧ не зависит от гипоталамуса и желез внутренней секреции [82].

Содержание бета-субъединицы ХГЧ в крови и моче определяется начиная с 7–9-го дня после оплодотворения. Концентрация  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови выше 5 мМЕ/мл расценивается как положительная реакция, свидетельствующая о наличии беременности. Максимальная секреция  $\beta$ -ХГЧ наблюдается между 9-й и 12-й неделями беременности и достигает 2–3 мг в сутки, после чего концентрация гормона быстро снижается и до конца беременности остается на невысоком уровне. Через 10 дней после родов  $\beta$ -ХГЧ в крови и моче не обнаруживается. Концентрация гормона в сыворотке крови такая же, как и в плацентарной ткани, что свидетельствует о непрерывном его поступлении в кровь [119].

ХГЧ выделяется с мочой в неизменном виде. По биологическому действию он близок к гипофизарным гонадотропинам с преобладающим лютеинизирующим эффектом. Бета-ХГЧ связывается мембранными рецепторами, число которых регулируется концентрацией гормона. В дальнейшем активируется аденилатциклазная система и осуществляется биологическое действие, типичное для белково-пептидных гормонов [119].

Роль и функция ХГЧ во время беременности заключаются в поддержании существования и последующего развития желтого тела; ингибирующем влиянии на продукцию фолликулостимулирующего гормона, что предотвращает появление циклических менструальных изменений в эндометрии и сохраняет беременность; стимуляции секреции тестикулярных андрогенов плода в первые недели беременности; регуляции синтеза стероидов внутренней зародышевой зоной коры надпочечников плода. При введении небеременным женщинам ХГЧ стимулирует овуляцию (способствует переходу развитого фолликула в желтое тело и удлиняет время существования последнего) [82].

Наличие  $\beta$ -ХГЧ в моче является ранним диагностическим признаком беременности. При недостаточной секреции ХГЧ может произойти прерывание беременности. Имеются сведения о повышенной секреции ХГЧ при беременности, протекающей с токсикозом, нефропатией, что связывают с гиперактивностью хориона [82].

При самопроизвольном выкидыше и прерывании беременности отмечается снижение данного гормона в крови. S. F. Butts и соавт. (2013) сообщили, что у женщин старше 35 лет снижение ХГЧ было более медленным ( $p = 0,001$ ), а у женщин с болью – более интенсивным ( $p = 0,006$ ), но эти изменения не меняли кривую клинически значимым образом. Снижение ХГЧ происходит быстрее у тех, у кого его начальный уровень выше. Среднее снижение ХГЧ у женщин со спонтанным разрешением происходит медленнее, чем сообщалось ранее. Минимальное снижение уровня ХГЧ у женщин со спонтанным разрешением беременности колебалось от 35 до 50 % через 2 дня наблюдения и от 66 до 87 % через 7 дней [74].

Возвращение ХГЧ к нулю после родов или прерывания беременности составляет от 7 до 60 дней. Тенденция к снижению уровня ХГЧ может иметь важное значение при прерывании молярной беременности, а также после прерывания нормальной или внематочной беременности, чтобы быть уверенным в том, что терапия была успешной [74].

В обзоре Г. Б. Дикке (2018) описана возможность замены рутинного контроля УЗИ в постабортном периоде количественным определением  $\beta$ -ХГЧ. Некоторые исследователи считают, что лабораторный анализ этого показателя может быть заменен самостоятельным тестированием в домашних условиях с помощью специального полуколичественного теста с низкой чувствительностью, который позволяет определить уровень  $\beta$ -ХГЧ ниже 1000 мМЕ/мл («Check-ХГЧ (1000)»), что свидетельствует о полном прерывании беременности. Так, при медикаментозном прерывании беременности в первом триместре уровень  $\beta$ -ХГЧ в крови и моче выше 500, но ниже 1000 мЕд/мл расценивается как неполный аборт. При прогрессировании беременности после медикаментозного прерывания беременности в первом триместре уровень  $\beta$ -ХГЧ в крови или моче выше 1000 мМЕ/мл [14].

Обнаружение ХГЧ также полезно при оценке трофобластического заболевания, включая полный или частичный пузырный занос, постмолярную опухоль и трофобластическую болезнь в области плаценты. Все эти «субъекты» продуцируют ХГЧ, общий уровень которого, превышающий 100 000 мМЕ/мл на ранних сроках беременности, наводит на мысль о наличии патологии трофобласта [139], хотя и при нормальной беременности значения  $\beta$ -ХГЧ могут достигать этого уровня примерно с 8-й по 11-ю неделю беременности. Точные измерения ХГЧ важны для оценки массы опухоли, успешного лечения злокачественных трофобластических новообразований, а также для проверки на рецидив или сохранение болезни [82].

В настоящее время нет данных об интерпретации общего ХГЧ в крови и моче после медикаментозного прерывания беременности во втором триместре.



## Резюме

Таким образом, анализ литературных данных показал, что прерывание беременности в поздние сроки по медицинским показаниям является актуальной темой, поскольку имеется необходимость индивидуального выбора схем лечения, позволяющих добиться максимального эффекта при минимальном количестве побочных эффектов. Достижение этой задачи исследователи считают возможным при снижении дозы мизопростола, что может быть осуществлено за счет вагинального введения, предварительной подготовки шейки матки механическими или осмотическими расширителями с учетом срока беременности и паритета, однако четкого алгоритма выбора схем лечения в публикациях выявить не удалось. Особое беспокойство вызывают пациентки при наличии рубца на матке, особенно двух и более, когда необходимо бережное прерывание беременности для снижения риска разрыва матки и кровотечения.

Установленный к настоящему времени механизм действия мифепристона и мизопростола, а также первые попытки использования подготовки шейки матки осмотическими расширителями позволяют подойти к решению этого вопроса с патогенетических позиций.

Исследований динамики и скорости снижения ХГЧ после прерывания беременности в поздние сроки не проводили, что также представляется актуальным вопросом.

## ГЛАВА 2

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Объект и дизайн исследования

Работа проводилась на базе ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр МЗ РБ» г. Улан-Удэ и гинекологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Улан-Удэ» в период с 2017 по май 2021 г. в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2008 г., Сеул, Южная Корея, пересмотр 2013 г., Форталезе, Бразилия), правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP; 2016 г., г. Астана) и правилами клинической практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 200н, 2016 г.), а также в соответствии с законодательными, правовыми и нормативными документами, регламентирующими прерывание беременности в поздние сроки по медицинским показаниям (Приложение).

Исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (выписка из протокола № 3 от 22.12.2016). Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании до его начала.

**Дизайн исследования:** проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах (Схема 1).

Пациентки были рандомизированы на три группы. Процедура рандомизации выполнена с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с вероятностью попадания в группы, равной 50 %.

#### **Первый этап исследования**

В исследование включено 295 беременных женщин, которым проведено искусственное медикаментозное прерывание беременности по медицинским показаниям при наличии ВПР плода сроком 12–21 нед. 6 дней.

Всем пациенткам предоставлена информация об альтернативных способах прерывания беременности, технике их проведения, преимуществах и недостатках.

Пациентки были информированы о клинических симптомах, особенностях процесса выкидыша, исходах, возможных осложнениях при медикаментозном прерывании беременности.

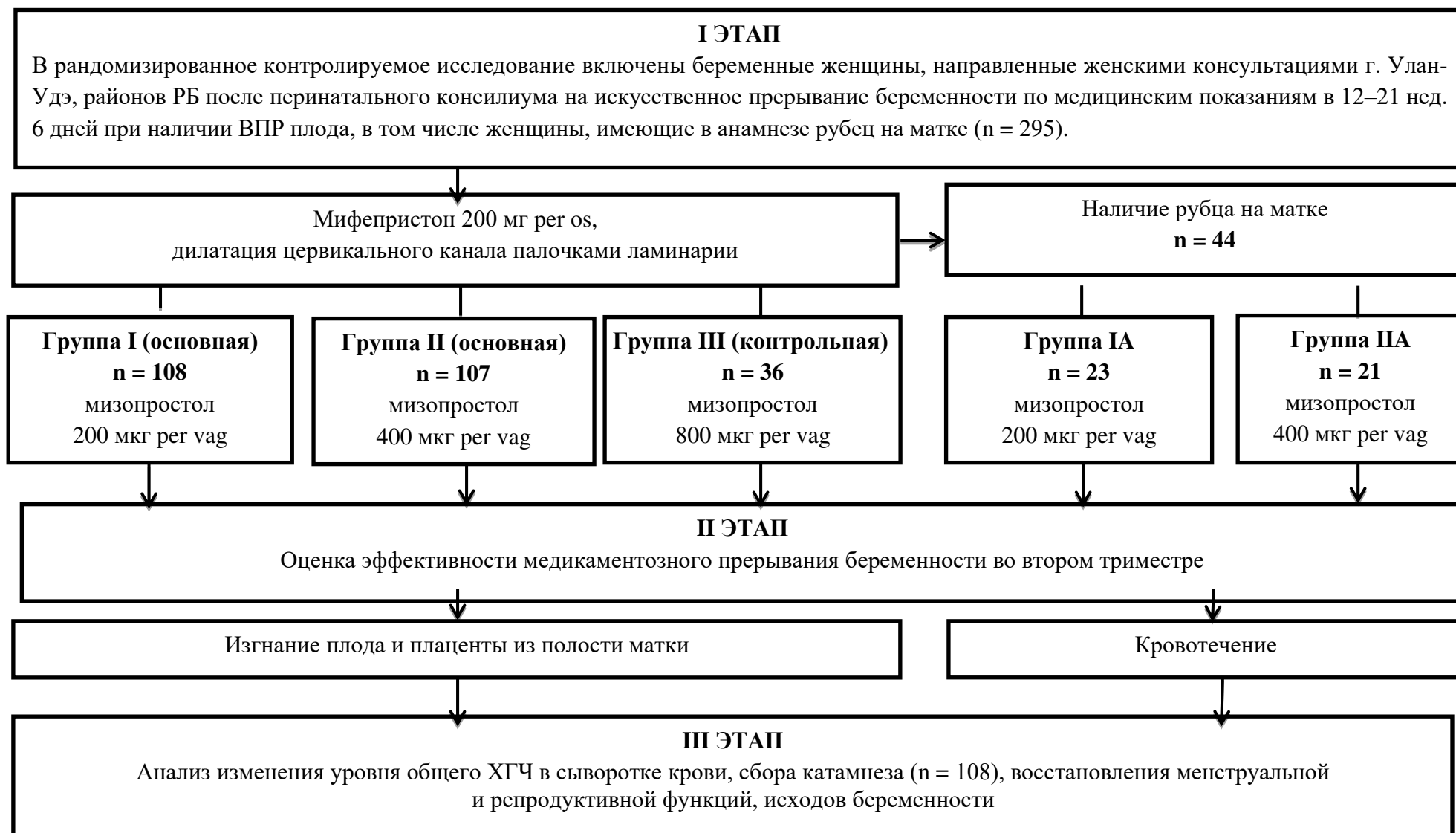
**Критерии включения:** срок беременности 12–21 нед. 6 дней, несовместимые с жизнью ВПР плода, отсутствие противопоказаний для медикаментозного прерывания беременности и условий проведения индуцированного выкидыша через естественные родовые пути.

**Критерии исключения:** наличие у пациенток сопутствующей патологии – артериальная гипертензия II–III ст., нарушение ритма сердца, сердечная недостаточность, бронхиальная астма тяжелой формы, надпочечниковая недостаточность, длительное применение глюкокортикоидов, антикоагулянтов, анемия (гемоглобин ниже 100 г/л), острая и хроническая почечная недостаточность, нарушение гемостаза, печеночная недостаточность, глаукома, порфирия, кахексия, заболевания, связанные с простагландиновой зависимостью, эндокринопатии и заболевания эндокринной системы; непереносимость или аллергические реакции на мифепристон и мизопростол; акушерско-гинекологическая патология – несостоятельный рубец на матке, предлежание плаценты II–IV ст., миома матки больших размеров, рак шейки матки, воспалительные заболевания женских половых органов или другой локализации; подозрение на внематочную беременность.

Из 295 исследуемых беременных с ВПР плода 251 были без рубца на матке, 44 – с рубцом на матке.

Пациентки были рандомизированы на три клинические группы (I, II и III) в зависимости от схемы искусственного медикаментозного прерывания беременности (Схема 1), в группах I и II выделены подгруппы (IA и IIA) – пациентки с рубцом на матке.

## Дизайн исследования



В соответствии с рандомизацией пациентки были распределены следующим образом:

I группа (основная; n = 108) и IA (n = 23) – прерывание беременности проведено по схеме 1: таб. мифепристон 200 мг внутрь однократно, палочки ламинарии, через 12–24 ч – таб. мизопростол 200 мкг во влагалище.

II группа (основная; n = 107) и IIА (n = 21) – по схеме 2: таб. мифепристон 200 мг внутрь однократно, палочки ламинарии, через 12–24 ч – таб. мизопростол 400 мкг во влагалище.

III группа (контрольная; n = 36) – по схеме 3, согласно рекомендациям ВОЗ (2012) с дилатацией цервикального канала 2 палочками ламинарии и Клиническим рекомендациям МЗ РФ от 4 декабря 2018 г.: таб. мифепристон 200 мг внутрь однократно, палочки ламинарии, через 12–24 ч – таб. мизопростол 800 мкг во влагалище.

При отсутствии регулярной родовой деятельности и индуцированного выкидыша проводилось повторное интравагинальное введение мизопростола по 200 мкг через 4 часа во всех схемах прерывания беременности (при необходимости повторными дозами каждые 3 часа).

Показанием для инструментальной ревизии полости матки являлись кровотечение, связанное с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, и неполный аборт.

**На втором этапе исследования** осуществлен анализ эффективности медикаментозного прерывания беременности во втором триместре в зависимости от дозы мизопростола, гестационного срока и паритета в соответствии с критериями.

**Критерии эффективности:**

- изгнание плода и тканей гестации из полости матки,
- данные УЗИ, отсутствие плода в полости матки, допустимое расширение полости матки – до 30 мм.

**Критерии неэффективности:**

- отсутствие изгнания плода (в течение 24 ч после введения мизопростола) или плаценты из полости матки и хирургическое завершение аборта;
- неполный аборт (задержка плода и/или плаценты в полости матки) с необходимостью инструментального их удаления;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и хирургическое завершение аборта по данному показанию.

**На третьем этапе** изучено изменение уровня общего ХГЧ в сыворотке крови с момента поступления, после выкидыша в течение 10 мин и на 3–4-е сутки постабортного периода в зависимости от дозы мизопростола, восстановление менструальной и репродуктивной функций после медикаментозного прерывания, а также исходы последующей беременности.

**2.2 Методы исследования****2.2.1 Общеклинические методы****Социальные и клиничко-anamнестические данные**

- **Общая часть:** возраст, семейное положение, профессиональная деятельность, вредные привычки;
- **гинекологический анамнез:** возраст менархе, коитархе, характер менструального цикла, метод контрацепции, количество беременностей, родов, абортов, выкидышей, наличие гинекологических заболеваний, ИППП;
- **соматический анамнез:** наличие экстрагенитальной патологии, операции и травмы, гемотрансфузионный анамнез, аллергические реакции на лекарственные препараты.

**Объективное обследование**

Обследование пациенток начиналось с общего осмотра. Оценка общего состояния, типа телосложения, наличие конституциональных особенностей, антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ), степень развития подкожно-

жировой клетчатки, состояние кожи и слизистых, состояние молочных желез, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, органов дыхания, пищеварения и системы мочевого выделения.

При гинекологическом осмотре оценивалось состояние наружных половых органов, при помощи одноразового двусторчатого зеркала Куско выполнялся осмотр шейки матки и стенок влагалища, проводилось бимануальное влагалищное исследование.

### **Клинико-лабораторное обследование**

Клинико-лабораторное обследование проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями и включало следующие показатели: группа крови, резус-фактор, ИФА на сифилис, ВИЧ, HBsAg, HBV, клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, исследование вагинальных мазков на флору.

С момента госпитализации до раннего постабортного периода заполнялся лист динамического наблюдения, где отмечались жалобы, общее состояние, артериальное давление, пульс, температура тела, влагалищное исследование по показаниям.

### **2.2.2 Функциональный метод**

Всем пациенткам для уточнения срока гестации, подтверждения ВПР плода, исключения противопоказаний при поступлении проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) на аппарате Phillips Clear Vue 850 (Нидерланды) с использованием конвексного и трансвагинального датчиков частотой 2,0–5,0 и 4,0–9,0 МГц. Кроме того, нами оценивались состояние рубца на матке, локализация плаценты по отношению к внутреннему зеву и рубцу на матке, количество околоплодных вод, проводилась цервикометрия, а также проверялось наличие патологических образований матки и придатков.

После прерывания беременности выполняли УЗИ сразу после выкидыша, на 3–4-е сутки, для оценки размеров матки, ширины ее полости и наличия в ней патологических образований.

### 2.2.3 Иммуноферментный метод

Определяли содержание общего ХГЧ. В качестве материала использовалась сыворотка крови. Кровь получали путем пункции локтевой вены и собирали в количестве 4 мл в специальную пробирку. Забор крови проводился перед приемом таб. мифепристон, после выкидыша и на 3-е сутки постабортного периода. Сыворотку крови хранили при температуре 4–8 °С не более трех суток.

Анализ выполняли в лаборатории ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр МЗ РБ» методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «ВЕР 2000» (Siemens, Германия) согласно инструкциям фирм-производителей. Единицы измерения общего ХГЧ – мМЕ/мл.

### 2.2.4 Методы статистического анализа

Статистический анализ проводили с помощью специализированного пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Была разработана логическая структура базы данных, которая реализована с помощью средств СУБД MySQL (версия 5.5.46). Полученный фактический материал в виде количественных и качественных клинических, параклинических признаков вводился в компьютерную базу данных.

Для принятия решения о распределении значений количественных показателей были использованы критерии Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова, Лиллиефорса. Описание количественных показателей при распределении, отличном от нормального, представлено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили) [34]. В противном случае для описания использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Для сравнения двух независимых выборок по количественным показателям в зависимости от вида распределения, использовали Т-тест Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни. Сравнение трех независимых выборок по количественным показателям при распределении, осуществлялось с применением однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) или дисперсионного



анализа по Краскелу – Уоллису (Kruskal – Wallis), с последующим апостериорным анализом (критерий Тьюки (Tukey's HSD test)).

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных величин.

Для сравнения независимых выборок по качественным признакам использовали критерий Пирсона  $\chi^2$  или  $\chi^2$  с поправкой Йетса, двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Взаимосвязь лечебного фактора и исхода оценивали по величине отношения шансов (ОШ) с вычислением 95 % доверительного интервала (ДИ) по методу Вульфа.

### **2.2.5 Технология медикаментозного прерывания беременности во втором триместре**

Во всех группах пациенткам с целью прерывания беременности назначали синтетический стероидный антипрогестагенный препарат – мифепристон в таблетках 200 мг внутрь в утренние часы. В день приема мифепристона в 22 часа интрацервикально вводили палочки ламинарии для механической дилатации цервикального канала. Среднее количество введенных палочек составило 2 и не зависело от наличия в анамнезе родов через естественные родовые пути.

Через 12–24 часа с момента приема мифепристона (на следующий день в период от 8 до 10 часов утра) проводилось влагалищное исследование с удалением палочек ламинарии. В задний свод влагалища вводились таблетки мизопростола в количестве от 1 до 4 в зависимости от схемы прерывания беременности.

Динамическое наблюдение проводилось в круглосуточном режиме с момента поступления, в период выкидыша и в течение 2 часов постабортного периода. Во время динамического наблюдения оценивались общее состояние

женщин, жалобы, частота дыхательных движений, пульс, артериальное давление, температура тела, характер выделений из половых путей.

Через 2 часа с момента введения мизопростола появлялись нерегулярные и незначительные ноющие боли внизу живота, которые в дальнейшем приобретали регулярный характер. Фиксировали время развития регулярной сократительной деятельности. При отсутствии родовой деятельности в течение 4 часов после введения мизопростола назначали препарат в дозе 200 мкг повторно каждые 3 часа (при необходимости).

Медикаментозный выкидыш контролировался в условиях малой операционной врачом акушером-гинекологом. После изгнания плода из полости матки в операционной проводили УЗИ органов малого таза для своевременной диагностики неполного аборта и утеротоническую терапию раствором окситоцина 1,0 мл внутримышечно. Динамическое наблюдение в малой операционной происходило в течение 2 часов, после чего пациентку транспортировали в палату отделения. Плод и плацента направлялись на морфологическое исследование.

При отсутствии выкидыша в течение 24 часов с момента введения первой дозы мизопростола схему введения препаратов повторяли. При неудавшемся аборте его завершали хирургическим методом.

## ГЛАВА 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

## 3.1 Общая характеристика беременных женщин с ВПР плода

Демографические, социальные и клинико-анамнестические показатели обследованных пациенток представлены в Таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Социально-биологическая характеристика беременных без рубца на матке

Параметр	Всего, N = 251	Группа I, N = 108	Группа II, N = 107	Группа III, N = 36	p
	Среднее ± стандартное отклонение				
Возраст, лет	29,6 ± 6,9	29,3 ± 7,4	29,9 ± 6,7	29,5 ± 6,5	0,776 <sup>1</sup>
Образование n/N (%)					p <sub>χ<sup>2</sup></sub> = 0,568
- высшее	105/251 (41,8)	40/108 (37,0)	50/107 (46,7)	15/36 (41,7)	
- неполное высшее	21/251 (8,4)	11/108 (10,2)	6/107 (5,6)	4/36 (11,1)	
- среднее профессиональное	112/251 (44,6)	53/108 (49,1)	44/107 (41,1)	15/36 (41,7)	
- среднее	13/251 (5,2)	4/108 (3,7)	7/107 (6,6)	2/36 (5,5)	
Социальный статус, n/N (%)					p <sub>χ<sup>2</sup></sub> = 0,287
- работающие	130/251 (51,8)	55/108 (50,9)	53/107 (49,5)	22/36 (61,1)	
- не работающие	98/251 (39,0)	42/108 (38,9)	47/107 (43,9)	9/36 (25,0)	
- обучающиеся	23/251 (9,2)	11/108 (10,2)	7/107 (6,6)	5/36 (13,9)	
Семейный статус, n/N (%)					p <sub>χ<sup>2</sup></sub> = 0,585
- замужем	216/251 (86,1)	92/108 (85,2)	90/107 (84,1)	34/36 (94,4)	
- не замужем	35/251 (13,9)	16/108 (14,8)	17/107 (15,9)	2/36 (5,6)	

Примечание: <sup>1</sup> – однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA).

При анализе социально-биологических характеристик женщин без рубца на матке, вошедших в исследование (Таблица 1), отмечено, что возраст пациенток не имел существенных различий и в среднем составил 29,6 ± 6,9 года (p = 0,776), в большинстве случаев пациентки состояли в браке – 86,1 % (p<sub>χ<sup>2</sup></sub> = 0,568), имели

среднее профессиональное образование – 44,6 % ( $p_{\chi^2} = 0,568$ ), работу – 51,8 % ( $p_{\chi^2} = 0,287$ ).

Нами отмечено, что в среднем женщины с рубцом на матке (Таблица 2) в группе ПА были старше пациенток в группе IA ( $35,5 \pm 5,6$  и  $32,1 \pm 4,9$  года соответственно,  $p = 0,041$ ). По образованию и социальному статусу группы были сопоставимы. В то же время в группе ПА женщины в 100 % случаев состояли в браке в отличие от группы IA (82,6 %,  $p_{\chi^2} = 0,176$ ).

Таблица 2 – Социально-биологическая характеристика беременных с рубцом на матке

Параметр	Всего, N = 44	Группа IA, N = 23	Группа ПА, N = 21	P
	Среднее $\pm$ стандартное отклонение			
Возраст, лет	$33,7 \pm 5,5$	$32,1 \pm 4,9$	$35,5 \pm 5,6$	0,041 <sup>1</sup>
Образование n/N (%)				$p_{\chi^2} = 0,521$
- высшее	20/44 (45,4)	10/23 (43,5)	10/21 (47,6)	
- неполное высшее	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	
- среднее профессиональное	23/44 (52,3)	13/23 (56,5)	10/21 (47,6)	
Социальный статус, n/N (%)				$p_{\chi^2} = 0,239$
- работающие	25/44 (56,8)	15/23 (65,2)	10/21 (47,6)	
- не работающие	19/44 (43,2)	8/23 (34,8)	11/21 (52,4)	
Семейный статус, n/N (%)				$p_{\chi^2} = 0,176$
- замужем	40/44 (90,9)	19/23 (82,6)	21/21 (100)	
- не замужем	4/44 (9,1)	4/23 (17,4)	0/21 (0,0)	

Примечание: <sup>1</sup> – t-критерий Стьюдента (t-test).

При изучении анамнеза установлено, что у 32,7 % обследованных беременных женщин без рубца на матке имелась сопутствующая экстрагенитальная патология в стадии ремиссии. В I и II группах соматическая патология наблюдалась у 34,3 и 32,7 % женщин соответственно, в контрольной группе – у 27,8 % ( $p = 0,773$ ). Ведущее место в структуре сопутствующих заболеваний в I и II группах занимает хронический пиелонефрит в стадии ремиссии – по 9,3 % (Таблица 3), в III группе – инфекция, передаваемая половым путем: трихомониаз, хламидиоз и сифилис – 13,9 % (Таблица 4).

Далее проведен анализ экстрагенитальной патологии у женщин с рубцом на матке (Таблица 5). Как представлено в таблице, пациентки групп IA и ПА имели соматическую патологию в 47,8 и 47,6 % случаев ( $p = 0,989$ ). В группе IA наиболее часто встречаемым заболеванием являлся хронический пиелонефрит в стадии ремиссии (17,4 %,  $p = 0,749$ ), в ПА – артериальная гипертензия I степени (14,29 %,  $p = 0,535$ ).

При анализе менструальной функции пациенток отсутствовали статистически значимые различия во всех клинических группах. Возраст менархе, как показатель становления репродуктивной функции, соответствовал региональным и общероссийским нормам, средний возраст в общей группе у женщин без рубца на матке составил  $13,4 \pm 1,4$  года ( $p = 0,343$ ) (Таблица 6), у пациенток с рубцом на матке –  $13,5 \pm 1,3$  года ( $p = 0,549$ ) (Таблица 7). В общей группе наибольшее количество женщин без рубца на матке имело менструальный цикл продолжительностью 21–35 дней (98,4 %), длительностью 2–7 дней (99,1 %), с регулярным (97,2 %) и умеренным характером (96,0 %). В 100 % случаев пациентки с рубцом на матке имели среднюю продолжительность и регулярный менструальный цикл, среднюю длительность менструации, и в 97,7 % – умеренный характер, что способствовало благоприятному развитию спонтанной беременности. Средний возраст сексуального дебюта в общей группе у женщин без рубца и с рубцом на матке составил 18 лет (Таблицы 6, 7).

Таблица 3 – Характеристика сопутствующей соматической патологии у женщин без рубца на матке, n/N (%)

Параметр	Всего N = 251	Группа I, N = 108	Группа II, N = 107	Группа III, N = 36	p
Наличие любой соматической патологии	82/251 (32,7)	37/108 (34,3)	35/107 (32,7)	10/36 (27,8)	0,773
Сердечно-сосудистая система:	8/251 (3,9)	5/108 (4,6)	3/107 (2,8)	0/36 (0,0)	0,375
- артериальная гипертензия 1-й степени	4/251 (1,6)	2/108 (1,8)	2/107 (1,9)	0/36 (0,0)	0,712
- пролапс митрального клапана	1/251 (0,4)	1/108 (0,9)	0/107 (0,0)	0/36 (0,0)	0,514
- нарушение сердечного ритма	1/251 (0,4)	1/108 (0,9)	0/107 (0,0)	0/36 (0,0)	0,514
- анемия I	2/251 (0,8)	1/108 (0,9)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,845
Дыхательная система:	10/251 (3,9)	8/108 (7,4)	2/107 (1,9)	0/36 (0,0)	0,048
- тонзиллит	7/251 (2,8)	6/108 (5,6)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,066
- бронхит	1/251 (0,4)	1/108 (0,9)	0/107 (0,0)	0/36 (0,0)	0,514
- гайморит	1/251 (0,4)	0/108 (0,0)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,509
- бронхиальная астма легкой формы	1/251 (0,4)	1/108 (0,9)	0/107 (0,0)	0/36 (0,0)	0,514
Мочевыделительная система:	23/251 (9,2)	12/108 (11,1)	11/107(10,3)	0/36 (0,0)	0,117
- пиелонефрит	20/251 (7,9)	10/108 (9,3)	10/107 (9,3)	0/36 (0,0)	0,162
- мочекаменная болезнь	3/251 (1,2)	2/108 (1,8)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,640
- хронический цистит	2/251 (0,8)	1/108 (0,9)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,845
Эпилепсия	1/251 (0,4)	0/108 (0,0)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,509
Эндокринная система:	6/251 (2,4)	2/108 (1,8)	4/107 (3,7)	0/36 (0,0)	0,397
- ожирение	3/251 (1,2)	1/108 (0,9)	2/107 (1,9)	0/36 (0,0)	0,633
- сахарный диабет	1/251 (0,4)	0/108 (0,0)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,509
- заболевания щитовидной железы	2/251 (0,8)	1/108 (0,9)	1/108 (0,9)	0/36 (0,0)	0,845

Примечание: <sup>1</sup> – дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллису (Kruskal – Wallis ANOVA by Rank).

Таблица 3 (Продолжение)

Параметр	Всего N = 251	Группа I, N = 108	Группа II, N = 107	Группа III, N = 36	p
Другие:	34/251 (13,5)	14/108 (13,9)	16/107 (14,9)	4/36 (11,1)	0,821
- хронический гастрит	13/251 (5,2)	7/108 (6,5)	5/107 (4,7)	1/36 (2,8)	0,653
- хронический холецистит	1/251 (0,4)	0/108 (0,0)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,509
- хронический панкреатит	1/251 (0,4)	0/108 (0,0)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,509
- закрытая черепно-мозговая травма	4/251 (1,6)	1/108 (0,9)	3/107 (2,8)	0/36 (0,0)	0,388
- псориаз	1/251 (0,4)	0/108 (0,0)	0/107 (0,0)	1/36 (2,8)	0,049
- онкология в анамнезе	1/251 (0,4)	1/108 (0,9)	0/107 (0,0)	0/36 (0,0)	0,514
- прочие	15/251 (5,9)	6/108 (5,6)	7/107 (6,5)	2/36 (5,6)	0,948

Примечание: <sup>1</sup> – дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллису (Kruskal – Wallis ANOVA by Rank).

Таблица 4 – Характеристика инфекционных заболеваний у женщин без рубца на матке, n/N (%)

Параметр	Всего N = 251	Группа I, N = 108	Группа II, N = 107	Группа III, N = 36	p
Инфекционные заболевания:	6/251 (2,4)	1/108 (0,9)	4/107 (3,7)	1/36 (2,8)	0,397
- туберкулез в анамнезе	1/251 (0,4)	0/108 (0,0)	0/107 (0,0)	1/36 (2,8)	0,049
- ВИЧ	1/251 (0,4)	0/108 (0,0)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,509
- гепатит С	3/251 (1,2)	1/108 (0,9)	2/107 (1,9)	0/36 (0,0)	0,633
ИППП в анамнезе:	16/251 (6,4)	3/108 (2,8)	8/107 (7,5)	5/36 (13,9)	0,051
- трихомоноз	5/251 (2,0)	1/108 (0,9)	3/107 (2,8)	1/36 (2,8)	0,576
- сифилис	6/251 (2,4)	1/108 (0,9)	3/107 (2,8)	2/36 (5,6)	0,270
- хламидиоз	5/251 (2,0)	1/108 (0,9)	2/107 (1,9)	2/36 (5,6)	0,226

Примечание: <sup>1</sup> – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

Таблица 5 – Характеристика сопутствующей соматической патологии у женщин с рубцом на матке, n/N (%)

Параметр	Всего N = 44	Группа IA, N = 23	Группа IIА, N = 21	р
Наличие любой соматической патологии	21/44 (47,7)	11/23 (47,8)	10/21 (47,6)	0,989
Сердечно-сосудистая система:	4/44 (9,0)	1/23 (4,3)	3/21 (14,3)	0,535
- артериальная гипертензия 1-й степени	4/44 (9,1)	1/23 (4,3)	3/21 (14,3)	0,535
Дыхательная система:	2/44 (4,5)	0/23 (0,0)	2/21 (9,5)	0,429
- тонзиллит	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	0,963
- гайморит	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	0,963
Мочевыделительная система:	7/44 (15,9)	5/23 (21,7)	2/21(9,5)	0,488
- пиелонефрит	6/44 (13,6)	4/23 (17,4)	2/21 (9,5)	0,749
- мочекаменная болезнь	1/44 (2,3)	1/23 (4,3)	0/21 (0,8)	0,963
Эндокринная система:	4/44 (9,1)	0/23 (0,0)	4/21 (19,0)	0,095
- ожирение	2/44 (4,5)	0/23 (0,0)	2/21 (9,5)	0,429
- сахарный диабет	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	0,963
- заболевания щитовидной железы	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	0,963
Другие:	7/44 (15,9)	5/23 (21,7)	2/21 (9,5)	0,488
- хронический гастрит	3/44 (6,8)	0/23 (0,0)	3/21 (13,0)	0,264
- хронический холецистит	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	0,963
- псориаз	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	0,963
- прочие	2/44 (4,5)	2/23 (8,7)	0/21 (0,0)	0,510
Инфекционные заболевания:	1/44 (2,3)	1/23 (4,3)	0/21 (0,0)	0,963
- туберкулез в анамнезе	1/44 (2,3)	1/23 (4,3)	0/21 (0,0)	0,963
- ВИЧ	1/44 (2,3)	1/23 (4,3)	0/21 (0,0)	0,963
- хламидиоз	1/44 (2,3)	0/23 (1,5)	1/21 (4,7)	0,963

Примечание: <sup>1</sup> – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.



Таблица 6 – Менструальный анамнез женщин без рубца на матке

Параметр	Всего, N = 251	Группа I, N = 108	Группа II, N = 107	Группа III, N = 36	P <sup>1</sup>
	Среднее ± стандартное отклонение Медиана (25-й; 75-й перцентиль)				
Возраст менархе, лет	13,4 ± 1,4 13,0 (13,0; 14,0)	13,5 ± 1,4 13,0 (13,5; 14,0)	13,3 ± 1,4 13,0 (12,0; 14,0)	13,6 ± 1,4 14,0 (13,0; 14,0)	0,343 <sup>1</sup>
Средняя продолжительность менструального цикла, n/N (%)					p <sub>χ<sup>2</sup></sub> = 0,219
- менее 21 дня	0/250 (0,0)	0/108 (0,0)	0/107 (0,0)	0/36 (0,0)	
- 21–35 дней	246/250 (98,4)	104/107 (97,2)	107/107 (100,0)	35/36 (97,2)	
- более 35 дней	4/250 (1,6)	3/107 (2,8)	0/107 (0,0)	1/36 (2,8)	
Длительность менструации, n/N (%)					p <sub>χ<sup>2</sup></sub> = 0,519
- до 2 дней	0/249 (0,0)	0/108 (0,0)	0/106 (0,0)	0/35 (0,0)	
- 2–7 дней	248/249 (99,6)	107/108 (99,1)	106/106 (100,0)	35/35 (100,0)	
- более 7 дней	1/249 (0,4)	1/108 (0,9)	0/106 (0,0)	0/35 (0,0)	
Характер менструального цикла на момент исследования, n/N (%)					p <sub>χ<sup>2</sup></sub> = 0,059
- регулярный	243/250 (97,2)	105/108 (97,2)	106/107 (99,1)	32/35 (91,4)	
- нерегулярный	7/250 (2,8)	3/108 (2,8)	1/107 (0,9)	3/35 (8,6)	
Объем менструального кровотечения, n/N (%)					p <sub>χ<sup>2</sup></sub> = 0,468
- скудные	1/251 (0,4)	1/108 (0,9)	0/107 (0,0)	0/36 (0,0)	
- умеренные	241/251 (96,0)	101/108 (93,5)	105/107 (98,1)	35/36 (97,2)	
- обильные	9/251 (3,6)	6/108 (5,6)	2/107 (1,9)	1/36 (2,8)	
Возраст начала половой жизни, лет	18 (17; 19)	18 (17; 18,5)	18 (17; 19)	18 (17; 19,5)	0,576 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллису (Kruskal – Wallis ANOVA by Rank).

Таблица 7 – Менструальный анамнез женщин с рубцом на матке

Параметр	Всего, N = 44	Группа IA, N = 23	Группа IIА, N = 21	p
	Среднее ± стандартное отклонение Медиана (25-й; 75-й перцентиль)			
Возраст менархе, лет	13,5 ± 1,3 13,0 (13,0; 14,0)	13,7 ± 1,5 13,0 (13,0;14,0)	13,3 ± 1,1 13,00 (13,0; 14,0)	0,549 <sup>1</sup>
Средняя продолжительность менструального цикла, n/N (%)				
- менее 21 дня	0/44 (0,0)	0/23 (0,0)	0/21 (0,0)	-
- 21–35 дней	44/44 (100,0)	23/23 (100,0)	21/21 (100,0)	
- более 35 дней	0/44 (0,0)	0/23 (0,0)	0/21 (0,0)	
Длительность менструации, n/N (%)				
- до 2 дней	0/44 (0,0)	0/23 (0,0)	0/21 (0,0)	-
- 2–7 дней	44/44 (100,0)	23/23 (100,0)	21/21 (100,0)	
- более 7 дней	0/44 (0,0)	0/23 (0,0)	0/21 (0,0)	
Характер менструального цикла на момент исследования, n/N (%)				
- регулярный	44/44 (100,0)	23/23 (100,0)	21/21 (100,0)	-
- нерегулярный	0/44 (0,0)	0/23 (0,0)	0/21 (0,0)	
Объем менструального кровотечения, n/N (%)				
- скудные	0/44 (0,0)	0/23 (0,0)	0/21 (0,0)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> = 0,963
- умеренные	43/44 (97,7)	23/23 (100,0)	20/21 (95,2)	
- обильные	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	
Возраст начала половой жизни, лет	18 (18; 20)	18 (18; 20)	18 (18; 20)	0,787 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – критерий Манна – Уитни (U-test).

При изучении репродуктивного анамнеза женщин без рубца на матке выявлено, что максимальное количество прерываний беременности по медицинским показаниям проведено у повторно беременных, имеющих в анамнезе роды – 62,1 % (p = 0,494) (Таблица 8). Соответственно в общей группе женщины, у которых в анамнезе присутствует медицинский аборт, составили 26,7 % (p = 0,579); самопроизвольный выкидыш в анамнезе встречался у 16,7 % (p = 0,476). Частота наличия в анамнезе эктопической беременности, несостоявшегося выкидыша и беременности после ВРТ составила менее 4,5 % и не имела клинически значимых различий.

Далее при анализе Таблицы 9 выявлено, что самопроизвольный выкидыш и медицинский аборт в анамнезе у женщин с рубцом на матке составили 29,5

и 27,8 % соответственно. Наличие в анамнезе эктопической беременности, несостоявшегося выкидыша, ВПР плода – по 1 случаю.

Таблица 8 – Характеристика репродуктивной функции женщин без рубца на матке, n/N (%)

Генеративная функция женщин	Всего, N = 251	Группа I, N = 108	Группа II, N = 107	Группа III, N = 36	p <sup>1</sup>
Роды в анамнезе	156/251 (62,1)	64/108 (59,3)	71/107 (66,4)	21/36 (58,3)	0,494
Медицинский аборт	67/251 (26,7)	27/108 (25,0)	32/107 (29,9)	8/36 (22,2)	0,579
Самопроизвольный выкидыш	42/251 (16,73)	15/108 (13,9)	19/107 (17,8)	8/36 (22,2)	0,476
Эктопическая беременность	10/251 (4,0)	6/108 (5,6)	4/107 (3,7)	0/36 (0,0)	0,332
Несостоявшийся выкидыш	11/251 (4,4)	6/108 (5,6)	5/107 (4,7)	0/36 (0,0)	0,363
После ВРТ	7/250 (2,8)	3/107 (2,8)	4/107 (3,7)	0 (0,0)	0,501
ВПР плода	3/251 (1,2)	1/108 (0,9)	1/107 (0,9)	1/36 (2,8)	0,640

Примечание: <sup>1</sup> – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Таблица 9 – Характеристика репродуктивной функции женщин с рубцом на матке, n/N (%)

Генеративная функция женщин	Всего, N = 44	Группа IA, N = 23	Группа IIА, N = 21	p <sup>1</sup>
Роды в анамнезе	44/44 (100,0)	23/23 (100,0)	21/21 (100,0)	1,000
Медицинский аборт	15/44 (27,8)	8/23 (34,8)	7/21 (33,3)	0,919
Самопроизвольный выкидыш	13/44 (29,5)	8/23 (34,8)	5/21 (23,8)	0,426
Эктопическая беременность	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	0,963 <sup>2</sup>
Несостоявшийся выкидыш	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	0,963 <sup>2</sup>
После ВРТ	1/43 (2,3)	1/22 (4,5)	0/21 (0,0)	0,981 <sup>2</sup>
ВПР плода	1/44 (2,3)	1/23 (4,4)	0/21 (0,0)	0,963 <sup>2</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – критерий  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Из гинекологического анамнеза: пациентки без рубца на матке чаще указывали на такие заболевания, как хронический цервицит – 14,7 % (p = 0,808), миома матки – 4,8 % (p = 0,516), бесплодие – 4,4 % (p = 0,711), воспалительные заболевания женских половых органов – 2,4 % (p = 0,598), что способствовало спонтанной беременности (Таблица 10).

Аденомиоз и эндометриоидные опухоли яичников в анамнезе встречались по одному случаю (0,9 %) во II группе. Среди других гинекологических заболеваний отмечались апоплексия яичника, дисплазия шейки матки, СПКЯ (Таблица 10).

Таблица 10 – Структура гинекологических заболеваний у женщин без рубца на матке, n/N (%)

Нозология	Всего, N = 251	Группа I, N = 108	Группа II, N = 107	Группа III, N = 36	p <sup>1</sup>
Наличие гинекологических заболеваний	63/251 (25,1)	30/108 (27,8)	26/107 (24,3)	7/36 (19,4)	0,588
Хронические воспалительные заболевания	6/251 (2,4)	3/108 (2,8)	3/107 (2,8)	0/36 (0,0)	0,598
Хронический цервицит	37/251 (14,7)	17/108 (15,7)	14/107 (13,1)	6/36(16,7)	0,808
Бесплодие	11/251 (4,4)	6/108 (5,6)	4/107 (3,7)	1/36(2,8)	0,711
Миома матки	12/251 (4,8)	4/108 (3,7)	7/107 (6,5)	1/36 (2,8)	0,516
Аденомиоз	1/251 (0,4)	0/108 (0,0)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,509
Эндометриоидные опухоли яичников	1/251 (0,4)	0/108 (0,0)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,509
Дермоидная опухоль яичника	2/251 (0,8)	1/108 (0,9)	1/107 (0,9)	0/36 (0,0)	0,845
Другие опухоли яичников	4/251 (1,6)	3/108 (2,8)	1/107 (1,9)	0/36 (0,0)	0,398
Другое	7/251 (2,8)	2/108 (1,8)	4/107 (3,7)	1/36 (2,8)	0,703

Примечание: <sup>1</sup> – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

При анализе структуры гинекологических заболеваний у женщин с рубцом на матке было выявлено, что группы сравнения IA и IIА были сопоставимы, наиболее часто встречаемой патологией являлся хронический цервицит – 8,7 и 9,5 % соответственно,  $p = 0,668$  (Таблица 11).

Таким образом, пациентки с ВПР плода, включенные в исследование, находились в среднем репродуктивном возрасте, характеризовались как социально благополучные, с удовлетворительным гинекологическим и соматическим статусом, беременность у них была желанной и запланированной. У наибольшего числа женщин при прерывании беременности по медицинским показаниям указаны в анамнезе роды (62,1 %).

Таблица 11 – Структура гинекологических заболеваний женщин с рубцом на матке, n/N (%)

Нозология	Всего, N = 44	Группа IA, N = 23	Группа IIА, N = 21	p <sup>1</sup>
Наличие гинекологических заболеваний	8/44 (18,2)	4/23 (17,4)	4/21(19,0)	0,804
Хронический цервицит	4/44 (9,1)	2/23 (8,7)	2/21(9,5)	0,668
Бесплодие	1/44 (2,3)	1/23 (4,3)	0/21 (0,0)	0,963
Миома матки	3/44 (6,8)	1/23 (4,3)	2/21 (9,5)	0,935
Другие опухоли яичников	1/44 (2,3)	0/23 (0,0)	1/21 (4,8)	0,963
Другое	2/44 (4,5)	1/23 (4,3)	1/21 (4,8)	0,510

Примечание: <sup>1</sup> – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

### 3.2 ВПР плода как причина прерывания беременности во втором триместре

Наиболее частые медицинские показания для медикаментозного прерывания беременности с ВПР плода во втором триместре в исследуемых нами группах – это врожденные аномалии развития нервной системы (29,1 %), хромосомные нарушения (24,4 %), врожденные аномалии системы кровообращения (20,3 %) (Таблица 12).

При анализе структуры ВПР плода в клинических группах выявлено: на первом месте в I + IA и II + IIА группах – врожденные аномалии развития нервной системы (25,9 и 32,0 %), в III группе – аномалии нервной системы и кровообращения (по 30,6 %). На втором месте во всех группах – хромосомные нарушения плода (I + IA – 23,7 %, II + IIА и III – 25 %). На третьем месте в I + IA и II + IIА группах – врожденные аномалии системы кровообращения (20,6 и 17,2 %), в III группе – аномалии мочевыделительной системы (8,3 %). На четвертом месте во всех группах были врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы (I + IA – 10,7 %, II + IIА – 8,6 %, III – 5,6 %, при p = 0,613).

Далее по частоте встречаемости в I + IA группе – расщелина губы, неба, плацентарные нарушения, нарушения амниотической жидкости и плодных

оболочек (по 5,3 %); во II + IIIA группе – врожденные аномалии органов пищеварения (4,7 %); в III группе – врожденные аномалии органов дыхания и расщелина губы, неба (по 2,8 %) (Таблица 12).

В структуре пороков центральной нервной системы чаще наблюдались анэнцефалия, акрания, спинномозговая грыжа, гидроцефалия, синдром Арнольда – Киари и Денди – Уокера, агенезия мозолистого тела, микроцефалия, голопрозоэнцефалия.

Среди хромосомных нарушений плода наиболее часто встречаемыми пороками являлись синдромы Дауна, Шерешевского – Тернера, Патау, Эдвардса, Клайнфельтера. Среди врожденных аномалий системы кровообращения во всех клинических группах чаще наблюдались дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиция магистральных сосудов, общий артериовенозный канал, тетрада Фалло, гипоплазия левого отдела, гипоплазия аорты, сочетанные пороки сердца, аномалии Эбштейна и коарктация аорты. В структуре врожденных аномалий мочевыделительной системы отмечены агенезия и гипоплазия почек, мультикистозная дисплазия почек, обструктивная уропатия, гидронефроз, мегацистис.

В 20,3 % случаев происходило медикаментозное прерывание беременности сроком 12–14 недель при грубых ВПР плода ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 1). Это отсутствие или дефекты органов, несовместимых с жизнью, которые могут быть выявлены на УЗИ с 12-й недели беременности. На таком сроке в структуре ВПР плода преобладают врожденные пороки центральной нервной системы, аномалии и деформации костно-мышечной системы, аномалии органов пищеварения, хромосомные нарушения. Возможности ультразвуковой диагностики на данном сроке позволяют определить анэнцефалию, акранию, отек воротникового пространства, отсутствие или дефект органов и конечностей, его деформацию, а также назначается пренатальный биохимический скрининг.

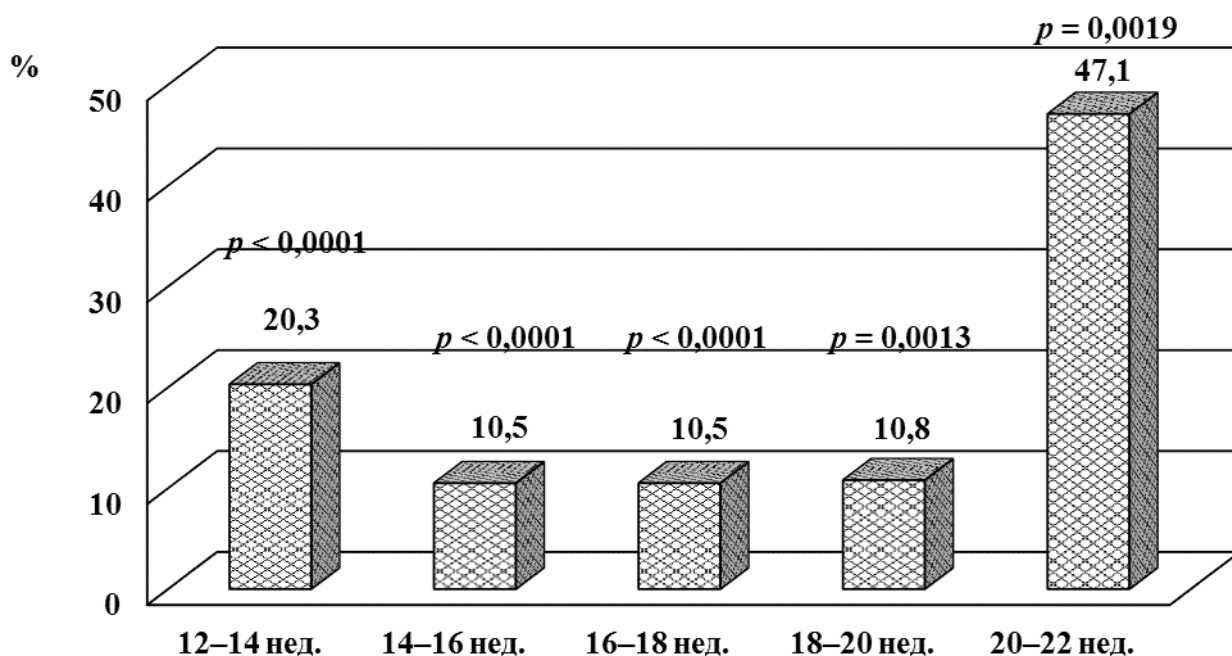


Рисунок 1 – Распределение ВПР плода в зависимости от срока беременности

Далее количество прерываний беременности сроком 14–20 недель при наличии ВПР остается на одном уровне. Нами отмечено, что у большинства женщин (47,1 %) проводится прерывание беременности в 20–21 нед. 6 дней. При таком сроке на УЗИ можно увидеть различные пороки развития плода, детально исследовать жизненно важные органы и системы и определить порок сердца и сосудов, структуру головного мозга, косметические дефекты лица и костно-мышечной системы, а также нарушение амниотической жидкости. При обнаружении ВПР плода все пациентки проконсультированы психологом.

Анализ структуры ВПР плода в зависимости от срока беременности показал, что основными причинами прерывания беременности сроком 12–14 недель являлись врожденные аномалии развития нервной системы (40 %) и хромосомные нарушения (28,3 %), что статистически значимо выше на данном сроке; в 14–18 недель доминирующим показанием являлись хромосомные пороки развития плода, что обусловлено проведением медико-генетической консультации с последующей инвазивной пренатальной диагностикой, цитогенетическим исследованием, консультацией психолога, национальными и религиозными особенностями населения (астрологический прогноз благоприятной даты прерывания беременности); в 18–20 недель 40,6 % занимают

врожденные аномалии развития нервной системы; в 20–22 недели преобладают врожденные аномалии развития системы кровообращения (при  $p = 0,00001$ ), что статистически значимо выше на данном сроке гестации (Таблица 13).

Таблица 12 – Виды ВПР плода во втором триместре беременности

МКБ-10	Виды ВПР плода, n/N (%)	Всего, N = 295	Группы I + IA, N = 131	Группы II + IIA, N = 128	Группа III, N = 36	p
Q00–Q07	врожденные аномалии развития нервной системы	86/295 (29,1)	34/131 (25,9)	41/128 (32,0)	11/36 (30,6)	0,549
Q10–Q18	врожденные аномалии глаза, уха, лица и шеи	5/295 (1,7)	3/131 (2,3)	2/128 (1,6)	0/36 (0,0)	0,634
Q20–Q28	врожденные аномалии системы кровообращения	60/295 (20,3)	27/295 (20,6)	22/128 (17,2)	11/36 (30,6)	0,211
Q30–Q34	врожденные аномалии органов дыхания	6/295 (2,0)	1/131 (0,8)	4/128 (3,1)	1/36 (2,8)	0,381
Q35–Q37	расщелина губы и неба (заячья губа и волчья пасть)	13/295 (4,4)	7/131 (5,3)	5/128 (3,9)	1/36 (2,8)	0,749
Q38–Q45	другие врожденные аномалии органов пищеварения	10/295 (3,4)	4/131 (3,0)	6/128 (4,7)	0/36 (0,0)	0,374
Q60–Q64	врожденные аномалии мочевыделительной системы	16/295 (5,4)	6/131 (4,6)	7/128 (5,5)	3/36 (8,3)	0,678
Q65–Q79	врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы	27/295 (9,1)	14/131 (10,7)	11/128 (8,6)	2/36 (5,6)	0,613
Q80–Q89	другие врожденные аномалии	11/295 (3,7)	6/131 (4,6)	4/128 (3,1)	1/36 (2,8)	0,785
Q90–Q99	хромосомные нарушения, не классифицированные в других рубриках	72/295 (24,4)	31/131 (23,7)	32/128 (25,0)	9/36 (25,0)	0,965
O41.9	нарушение амниотической жидкости и плодных оболочек	11/295 (3,7)	7/131 (5,3)	4/128 (3,1)	0/36 (0,0)	0,289
O43.0	синдром плацентарной трансфузии	1/295 (0,3)	1/131 (0,8)	0/128 (0,0)	0/36 (0,0)	0,534
O43.8	другие плацентарные нарушения	10/295 (3,4)	7/131 (5,3)	3/128 (2,4)	0/36 (0,0)	0,200



Таблица 13 – Диагностика ВПР плода в зависимости от срока гестации

МКБ-10	Виды ВПР плода, n/N (%)	12–14 нед.	14–16 нед.	16–18 нед.	18–20 нед.	20–22 нед.	p
Q00–Q07	врожденные аномалии развития нервной системы	24/60 (40,0)	0/31 (0,0)	7/31 (22,6)	13/32 (40,6)	40/139 (29,8)	0,0002
Q10–Q18	врожденные аномалии глаза, уха, лица и шеи	2/60 (3,3)	1/31 (3,2)	0/31 (0,0)	0/32 (0,0)	2/139 (1,4)	0,765
Q20–Q28	врожденные аномалии системы кровообращения	1/60 (1,7)	3/31 (9,4)	0/31 (0,0)	7/32 (21,9)	49/139 (32,2)	0,00001
Q30–Q34	врожденные аномалии органов дыхания	0/60 (0,0)	1/31 (3,2)	0/31 (0,0)	1/32 (3,1)	4/139 (2,9)	0,725
Q35–Q37	расщелина губы и неба (заячья губа и волчья пасть)	0/60 (0,0)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)	2/32 (6,2)	11/139 (7,9)	0,074
Q38–Q45	другие врожденные аномалии органов пищеварения	5/60 (8,3)	2/31 (6,4)	0/31 (0,0)	0/32 (0,0)	3/139 (2,2)	0,141
Q60–Q64	врожденные аномалии мочевыделительной системы	1/60 (1,7)	1/31 (3,2)	2/31 (6,4)	4/32 (12,5)	8/139 (5,8)	0,383
Q65–Q79	врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы	8/60 (13,3)	4/31 (12,9)	5/31 (16,1)	1/32 (3,1)	9/139 (6,5)	0,269
Q80–Q89	другие врожденные аномалии	4/60 (6,7)	0/31 (0,0)	1/31 (3,2)	1/32 (3,1)	5/139 (3,6)	0,734
Q90–Q99	хромосомные нарушения, не классифицированные в других рубриках	17/60 (28,3)	22/31 (77,9)	16/31 (51,6)	5/32 (15,6)	12/139 (8,6)	0,00001
O41.9	нарушение амниотической жидкости и плодных оболочек	0/60 (0,0)	0/31 (0,0)	2/31 (6,4)	1/32 (3,1)	8/139 (5,8)	0,319
O43.0	синдром плацентарной трансфузии	0/60 (0,0)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)	0/32 (0,0)	1/139 (0,7)	0,952
O43.8	другие плацентарные нарушения	1/60 (1,7)	0/31 (0,0)	0/31 (0,0)	1/32 (3,1)	8/139 (5,8)	0,395

Таким образом, нами определена структура ВПР плода при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре. Отмечается преобладание врожденных аномалий развития центральной нервной системы (29,1 %), системы кровообращения (20,3 %), хромосомных нарушений (24,4 %) в зависимости от гестационного срока. Так, в 12–14 и 18–20 недель основной причиной прерывания беременности являются врожденные аномалии

развития нервной системы (40 и 40,6 % соответственно); в 14–16 и 16–18 недель – хромосомные нарушения развития плода (77,9 и 51,6 %); в 20–22 недели – системы кровообращения (32,2 %), что связано не только с периодами эмбриогенеза, но и сроками проведения УЗИ и биохимического скрининга для выявления различных пороков, религиозными и национальными особенностями населения Республики Бурятия.

### **3.3 Сравнительный анализ эффективности медикаментозного прерывания беременности при ВПР плода во втором триместре у женщин без рубца на матке в зависимости от дозы мизопростола, срока гестации и паритета**

Следует отметить, что важной частью исследовательской работы являлся сравнительный анализ abortивной эффективности схем медикаментозного аборта во втором триместре со сниженной дозой мизопростола у женщин без рубца на матке в зависимости от срока гестации и паритета.

Исходы медикаментозного прерывания беременности оценивали по критериям эффективности (Глава 2). В I и II группах эффективность при сроке 12–21 нед. 6 дней составила 92,6 и 92,5 % соответственно, ОШ > 1, а в III группе – 91,7 %, при  $p = 0,982$ , ОШ < 1 (Рисунок 2; Таблица 14). При оценке 95% ДИ эффективности медикаментозного аборта не обнаружено статистически значимых различий между группами в целом.

Таблица 14 – Эффективность медикаментозного прерывания беременности у женщин, не имеющих рубца на матке

<b>12–21 нед. 6 дней</b>	<b>ОШ [95 % ДИ]</b>
I группа (N = 100) и II + III группа (N = 132)	1,042 [0,404; 2,686]
II группа (N = 99) и I + III группа (N = 133)	1,023 [0,397; 2,636]
III группа (N = 33) и I + II группа (N = 199)	0,088 [0,244; 3,203]

Второй триместр беременности в зависимости от срока полного функционирования фетоплацентарного комплекса, появления околоплодных вод (индекс амниотической жидкости на УЗИ – более 73 мм) был разделен на две части: 12–15 нед. 6 дней и 16–21 нед. 6 дней.

Анализ эффективности прерывания беременности различными дозами мизопростола 200, 400 и 800 мкг интравагинально с учетом срока гестации показал следующее (Таблица 15). В 12–15 нед. 6 дней эффективность в I группе составила 79,3 %, во II группе – 86,5 %, в III группе – 100 % ( $p = 0,292$ ). Противоположная картина наблюдалась при сроке 16–21 нед. 6 дней – наилучший показатель экспульсии плода из полости матки отмечался в I группе (97,5 %) по сравнению со II и III группами (95,7 и 87,0 %),  $p = 0,194$ , и по сравнению с меньшим сроком (12–15 нед. 6 дней),  $p = 0,005$  (Рисунок 2; Таблица 15). Таким образом, при сроке 16–21 нед. 6 дней оптимальной являлась доза мизопростола 200 мкг.

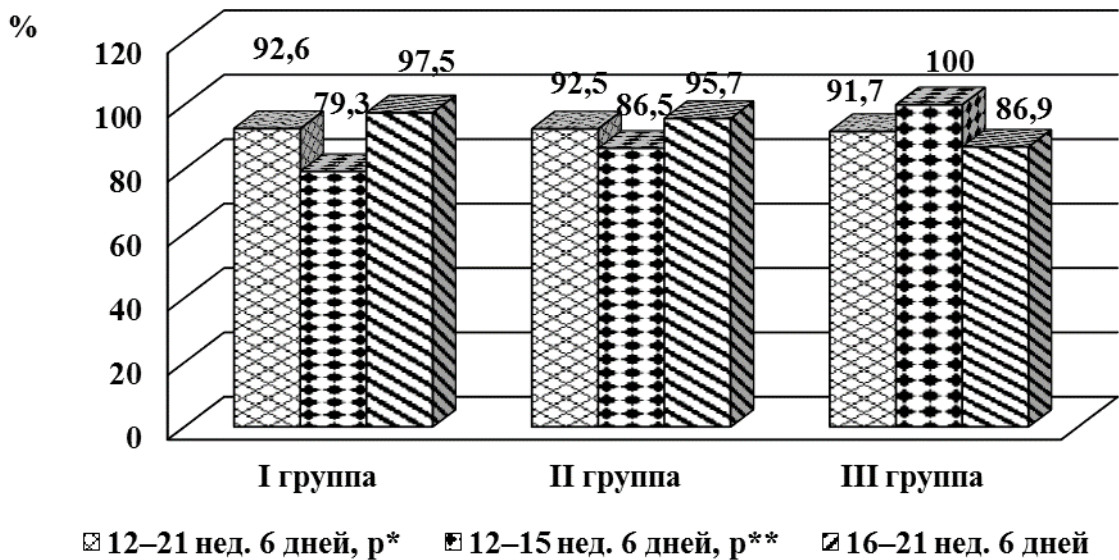


Рисунок 2 – Эффективность медикаментозного прерывания беременности в зависимости от срока гестации,  $p^* = 0,982$ ,  $p^{**} = 0,292$ ,  $p^{***} = 0,194$

Таблица 15 – Особенности медикаментозного прерывания беременности в зависимости от срока гестации у женщин без рубца на матке

Параметры	Группа I, N = 108	Группа II, N = 107	Группа III, N = 36	p
<b>Срок гестации 12–21 нед. 6 дней, n/N (%)</b>				
Эффективность	100/108 (92,6)	99/107 (92,5)	33/36 (91,7)	0,982 <sup>1</sup>
Прогрессирующая беременность	1/108 (0,9)	0/107 (0,0)	1/36 (2,8)	–
Кровотечение	2/108 (1,8)	2/107 (1,8)	1/36 (2,8)	0,398
Неполный аборт	5/108 (4,6)	6/107 (5,6)	1/36 (2,8)	0,781
Время, медиана (25-й; 75-й перцентиль), час	8,1 (6,0; 12,5)	8,3 (5,0; 11,4)	7,0 (3,5; 9,2)	0,343
Доп. Мизопростол	8/106 (7,5)	8/105 (7,6)	1/34 (2,9)	0,613
Расширение полости матки на УЗИ, медиана (25-й; 75-й перцентиль), мм	14,0 (11,0; 19,0)	14,0 (10,0; 19,0)	14,0 (11,5; 18,0)	0,765
<b>Срок гестации 12–15 нед. 6 дней, n/N (%)</b>				
Эффективность	23/29 (79,3)	32/37 (86,5)	13/13 (100)	0,292 <sup>1</sup>
Прогрессирующая беременность	1/29 (3,4)	0/37 (0,0)	0/13 (0,0)	–
Кровотечение	1/29 (3,4)	1/37 (2,7)	0/13 (0,0)	0,497
Неполный аборт	4/29 (13,8)	4/37 (10,8)	0/13 (0,0)	0,384
Время, медиана (25-й; 75-й перцентиль), час	5,2 (4,1; 7,1)	5,0 (2,4; 7,0)	4,0 (3,4; 7,0)	0,939
Доп. Мизопростол	0/28 (0,0)	1/36 (2,8)	0/13 (0,0)	0,561
Расширение полости матки на УЗИ, медиана (25-й; 75-й перцентиль), мм	14,0 (12,0; 18,0)	12,0 (9,0; 18,0)	13,0 (11,0; 16,0)	0,268
<b>Срок гестации 16–21 нед. 6 дней, n/N (%)</b>				
Эффективность	77/79 (97,5)	67/70 (95,7)	20/23 (87,0)	0,194 <sup>1</sup>
Прогрессирующая беременность	0/79 (0,0)	0/70 (0,0)	1/23 (4,3)	–
Кровотечение	1/79 (1,3)	1/70 (1,4)	1/23 (4,3)	0,553
Неполный аборт	1/79 (1,3)	2/70 (2,8)	1/23 (4,3)	0,901
Время, медиана (25-й; 75-й перцентиль), час	11,0 (7,3; 14,4)	10,0 (7,3; 14,3)	8 (5,1; 10,0)	0,047
Доп. Мизопростол	8/78 (10,3)	7/69 (10,1)	1/21 (4,8)	0,729
Расширение полости матки на УЗИ, медиана (25-й; 75-й перцентиль), мм	14,0 (11,0; 19,0)	14,0 (11,0; 20,0)	16,0 (11,0; 18,0)	0,576

Примечание: <sup>1</sup> – критерий  $\chi^2$  Пирсона; <sup>2</sup> – p = 0,005 между эффективностью в сроках гестации 12–15 нед. 6 дней и 16–21 нед. 6 дней в I группе; <sup>3</sup> – p = 0,180 – то же во II группе; <sup>4</sup> – p = 0,464 – то же в III группе.

Минимальное время прерывания беременности встречалось в III клинической группе в 12–15 нед. 6 дней. Отмечается зависимость времени изгнания плода и плаценты из полости матки от дозы мизопростола при сроке 16–21 нед. 6 дней. При уменьшении дозы препарата на 200 мкг увеличивается медиана времени экспульсии плода и плаценты на 1 час. Так, в срок 16–21 нед. 6 дней при дозе 800 мкг медиана составила 8 ч, при дозе 400 мкг – 10 ч, 200 мкг – 11 ч ( $p = 0,047$ ).

При отсутствии индуцированного выкидыша и регулярной родовой деятельности проводилось повторное интравагинальное введение мизопростола 200 мкг через 4 часа. В ходе исследования выявлено, что в 12–15 нед. 6 дней необходимость в дополнительном введении препарата минимальна (в I группе – 0 %, во II – 2,8 %, в III – 0 %,  $p = 0,561$ ), в 16–21 нед. 6 дней в I и II группах – 10,3 и 10,1 %, тогда как при увеличении стартовой дозы мизопростола до 800 мкг интравагинально – 4,8 %,  $p = 0,729$  (Таблица 15).

Ожидаемым осложнением при проведении индуцированного позднего аборта является кровотечение. Обильное кровотечение (более 500 мл), требующее гемотрансфузии, не встречалось. При преждевременной отслойке плаценты с кровотечением аборт завершали эвакуацией содержимого полости матки: в 12–15 нед. 6 дней в I и II группах – по 1 случаю, III – не наблюдалось; 16–21 нед. 6 дней во всех клинических группах – по 1 случаю (Таблица 15).

Отсутствие регулярной сократительной деятельности миометрия при введении мизопростола наблюдалось в I группе при сроке 12–15 нед. 6 дней и в III группе при сроке 16–21 нед. – по 1 случаю.

Неполный аборт в период выкидыша (12–15 нед. 6 дней) наблюдался в I и II группах – 4 случая, тогда как в III группе не зарегистрирован, 16–21 нед. 6 дней в I и III группах – 1 случай, во II группе – 2.

На 3–4-е сутки после прерывания беременности проводили контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза у пациенток, медиана (25-й; 75-й перцентиль) расширения полости матки на УЗИ во всех группах составила 14 мм (10; 19) вне зависимости от срока гестации. Кроме того, статистически

значимых различий в эхографическом расширении полости матки при дозе препарата 200, 400 и 800 мкг не отмечено. Гематометра диагностировалась при расширении полости матки свыше 16 мм на 3–4-е сутки постабортного периода на ультразвуковом исследовании, с последующей утеротонической терапией.

Далее при анализе медикаментозного аборта во втором триместре в зависимости от паритета выявлено, что при дозе мизопростола 800 мкг интравагинально эффективность у нерожавших женщин составила 100 %, при 400 мкг – 88,9 %, 200 мкг – 88,6 %, т. е. чем больше доза препарата, тем выше эффективность, однако данная закономерность не была подтверждена статистической значимостью выявленной разницы ( $p = 0,277$  – при сравнении между группами и  $p > 0,05$  – при сравнении между рожавшими и нерожавшими внутри групп). Противоположная картина сложилась в группах, имеющих в анамнезе роды: в I группе – 95,7 %, во II – 94,4 %, III – 85,7 %,  $p = 0,557$  (Таблица 16).

Таким образом, эффективная доза мизопростола при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре может быть уменьшена в зависимости от срока гестации, и у женщин, имеющих в анамнезе роды, в 12–15 нед. 6 дней установлена наиболее эффективная доза, составляющая 800 мкг интравагинально (100 %); в 16–21 нед. 6 дней – 200 мкг интравагинально (96,2 и 95,3 %). У нерожавших эффект достигается при дозе мизопростола 200 мкг интравагинально, который статистически значимо не отличается по сравнению с дозами 400 и 800 мкг, однако при использовании дозы 200 мкг статистически значимо увеличивается время до экспульсии плода – на 2,4 часа по сравнению с дозой 800 мкг: 10,4 (7,2; 14,5) против 8,0 (3,4; 8,3) часа,  $p = 0,023$ . Однако такое увеличение продолжительности аборта можно считать несущественным, поскольку клинически незначимым является существенное улучшение переносимости данной процедуры.

Таблица 16 – Исходы медикаментозного прерывания беременности у женщин без рубца на матке  
в зависимости от паритета

	Группа I, N = 108		Группа II, N = 107		Группа III, N = 36		p <sup>2</sup>
	рожавшие	нерожавшие	рожавшие	нерожавшие	рожавшие	нерожавшие	
Всего, n/N (%)	64/108 (59,3)	44/108 (40,7)	71/107 (66,4)	36/107 (33,6)	21/36 (58,3)	15/36 (41,7)	0,277
Эффективность, n/N (%)	61/64 (95,3)	39/44 (88,6)	67/71 (94,4)	32/36 (88,9)	18/21 (85,7)	15/15 (100)	0,557
p <sup>1</sup>	0,267		0,438		0,250		
Медиана времени (25-й; 75-й перцентиль), час	7,4 (6,0; 12,0)	10,4 (7,2; 14,5)	8,1 (4,5; 11,0)	10,2 (5,7; 14,4)	7,7 (3,5; 9,2)	8,0 (3,4; 8,3)	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub> p <sub>2-3</sub>

Примечание: <sup>1</sup> – двусторонний точный критерий Фишера; <sup>2</sup> – критерий  $\chi^2$  Пирсона; сравнение рожавших попарно: p<sub>1-2</sub> = 0,416, p<sub>1-3</sub> = 0,038, p<sub>2-3</sub> = 0,160; сравнение нерожавших попарно: p<sub>1-2</sub> = 0,849, p<sub>1-3</sub> = 0,023, p<sub>2-3</sub> = 0,046.

### 3.4 Медикаментозное прерывание беременности у женщин с рубцом на матке во втором триместре

Нами проведен анализ медикаментозного прерывания беременности с ВПР плода во втором триместре у 44 женщин с рубцом на матке после операции кесарева сечения (Таблица 17), из них 17 пациенток имели в анамнезе двукратное вхождение в полость матки. Возраст рубца на матке составил от 1 до 19 лет. Учитывая наличие рубца на матке после операции кесарева сечения, прерывание беременности проводилось только дозами мизопростола 200 и 400 мкг интравагинально, в результате было сформировано две подгруппы: IA – 23 чел. (200 мкг), ПА – 21 чел. (400 мкг).

Таблица 17 – Особенности медикаментозного прерывания беременности во втором триместре у женщин с рубцом на матке

Параметры	Всего, N = 44	Группа IA, N = 23	Группа ПА, N = 21	p
Количество случаев кесарева сечения в анамнезе, n/N (%):				
- одно	27/44 (61,4)	17/23 (73,9)	10/21 (47,6)	0,074
- два	17/44 (38,6)	6/23 (26,1)	11/21 (52,4)	0,074
Возраст первого рубца, лет	от 1 до 19	от 1 до 13	от 1 до 19	0,163
Возраст второго рубца, лет	от 1 до 12	от 3 до 11	от 1 до 12	0,492
Эффективность, n/N (%)	40/44 (90,9)	19/23 (82,6)	21/21 (100)	0,139 <sup>1</sup>
Неполный аборт, n/N (%)	3/44 (6,8)	3/23 (13,0)	0/21 (0,0)	0,086
Кровотечение, n/N (%)	1/44 (2,3)	1/23 (4,4)		
Вакуум-аспирация полости матки, n/N (%)	4/44 (9,1)	4/23 (17,4)	0/21 (0,0)	0,023
Дополнительный мизопростол, n/N (%)	6/43 (13,9)	3/22 (13,6)	3/21 (14,2)	0,951
Время выкидыша, медиана (25-й; 75-й перцентиль), час	8,1 (6,0; 11,1)	8,0 (6,0; 14,2)	8,1 (5,4; 9,5)	0,622
Расширение полости матки на УЗИ, медиана (25-й; 75-й перцентиль), мм	13,0 (10,5; 18,5)	14,0 (10,0; 18,0)	12,0 (11,0; 19,0)	0,675

Примечание: <sup>1</sup> – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Эффективность применения 200 мкг мизопростола у женщин с рубцом на матке составила 82,6 %, только в одном случае зафиксировано кровотечение из половых путей при сроке 20 нед. 3 дня (4,4 %) – проведена инструментальная



эвакуация содержимого полости матки без дилатации цервикального канала. В трех случаях медикаментозное прерывание беременности завершилось вакуум-аспирацией полости матки в связи с неполным абортom. Эффективность применения 400 мкг мизопростола при медикаментозном прерывании беременности с рубцом на матке составила 100 %, однако разница не была статистически значимой ( $p = 0,139$ ). Необходимость введения дополнительной дозы мизопростола отмечалась в обеих группах – по 3 случая.

Нами установлено, что медиана времени экспульсии плода и плаценты вне зависимости от количества рубцов на матке и его возраста клинически значимых отличий во обеих группах не имела и составила 8,0 (6,0; 14,2) и 8,1 (5,4; 9,5) часа,  $p = 0,622$  (Таблица 17).

Контрольное УЗИ органов малого таза проводилось на 3–4-е сутки постабортного периода. Медиана расширения полости матки в группе IA составила 14,0 мм (10,0; 18,0), в группе ПА – 12,0 мм (11,0; 19,0),  $p = 0,675$ .

Таким образом, количество операций кесарева сечения (одно или два) и возраст рубца на матке не являются противопоказаниями для медикаментозного прерывания беременности с ВПР плода во втором триместре. Учитывая отсутствие статистически значимой разницы в эффективности и продолжительности аборта, а также толщине М-эхо после аборта при использовании обеих доз, может быть рассмотрена стартовая доза мизопростола у женщин с рубцом на матке 200 мкг интравагинально. В то же время недостаточная мощность этой части исследования (ограниченное количество пациенток, не соответствующее требованиям репрезентативности) не позволяет указать ее в качестве рекомендуемой и требует проведения хорошо спланированного рандомизированного клинического исследования.

Поэтому рекомендуемая ранее в клинических рекомендациях МЗ РФ от 4 декабря 2018 г. «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалии развития плода» минимальная стартовая доза мизопростола 400 мкг интравагинально может

рассматриваться как основная, а 200 мкг – как альтернативный резервный вариант у данной категории пациенток.

### 3.5 Анализ побочных эффектов мизопростола при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре

Побочные эффекты мизопростола во время медикаментозного прерывания беременности во втором триместре в I + IA группе (200 мкг) встречались в 3,1 % случаев, в III группе (800 мкг) – в 9,9 раза чаще – 30,6 % ( $p < 0,0001$ ) (Таблица 18). Причем в 11 случаях наблюдались побочные эффекты в виде тошноты (19,7 %), рвоты (16,7 %), озноба (16,7 %), головных болей (16,7 %), гипертермии (5,6 %). Это обусловлено большой дозой мизопростола (800 мкг), что в 4 раза превышает дозу в I + IA группе, и приводит к большей стимуляции гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и температурного центра в головном мозге.

Таблица 18 – Побочные эффекты мизопростола при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре, n/N (%)

	Группа I + IA, N = 131	Группа II + IIА, N = 128	Группа III, N = 36	p
Наличие побочных эффектов	4/131 (3,1)	5/128 (3,9)	11/36 (30,6)	< 0,0001
- тошнота	1/131 (0,8)	1/128 (0,8)	7/36 (19,4)	< 0,0001
- рвота	1/131 (0,8)	1/128 (0,8)	6/36 (16,7)	< 0,0001
- озноб	0/131 (0,0)	0/128 (0,0)	5/36 (16,7)	< 0,0001
- головные боли	0/131 (0,0)	0/128 (0,0)	6/36 (16,7)	< 0,0001
- гипертермия	2/131 (0,8)	1/128 (0,8)	2/36 (5,6)	0,143
Другое	3/131 (2,3)	2/128 (1,6)	0/36 (0,0)	0,633

Медикаментозный аборт во втором триместре с низкой дозой мизопростола происходит по типу самопроизвольного выкидыша менее болезненно, поэтому в качестве анальгезии назначались спазмолитики (раствор дротаверина 40 мг внутримышечно), применения наркотических анальгетиков не требовалось, даже женщинам, имеющим рубец на матке.

Изменение в общем анализе крови показателей гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и лейкоцитарной формулы было незначительным во всех исследуемых группах и не имело клинически значимых различий, на это

указывает наличие физиологической кровопотери и отсутствие воспалительного процесса в организме пациенток при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре. При анализе показателей биохимического анализа крови и свертывающей системы крови до и после медикаментозного прерывания беременности выявлено, что во всех группах отсутствовали патологические изменения.

Таким образом, снижение стартовой дозы мизопростола с 800 до 200 мкг (в 4 раза) интравагинально способствует уменьшению побочных эффектов препарата – с 30,6 до 3,1 % (в 9,9 раза),  $p < 0,0001$ .

### **3.6 Динамика изменения уровня общего хорионического гонадотропина в зависимости от дозы мизопростола**

Нами изучено содержание общего ХГЧ в сыворотке крови в группах с применением дозы мизопростола 200 и 800 мкг интравагинально: накануне медикаментозного прерывания беременности, после индуцированного выкидыша и на 3–4-е сутки постабортного периода.

Медиана общего ХГЧ в сыворотке крови перед приемом мифепристона в I группе составила 23404,0 (19693,0; 26750,0) мМЕ/мл; в III группе – 24200,0 (13546,0; 35802,0) мМЕ/мл, что соответствовало гестационному сроку (Таблица 19).

В течение 10 минут после индуцированного выкидыша в I группе медиана общего ХГЧ уменьшилась в 1,5 раза, в III группе – в 1,3 раза от исходного показателя ( $p = 0,705$ ).

На 3–4-е сутки после медикаментозного прерывания беременности в I группе данный показатель снизился в 31,6 раза от первоначального значения, в III группе – в 30,1 раза ( $p = 0,705$ ).

Таблица 19 – Динамика снижения общего ХГЧ при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре

Содержание общего ХГЧ, мМЕ/мл	Группа I, N = 108	Группа III, N = 36	p*
	Медиана (25-й; 75-й перцентиль)		
До приема мифепристона	23404,0 (19693,0; 26750,0)	24200,0 (13546,0; 35802,0)	1,000
После выкидыша	15925,0 (11180,0; 19449,0)	19220,0 (9760,0; 25400,0)	0,705
На 3–4-е сут. постабортного периода	740,0 (630,0; 885,0)	804,0 (593,0; 1346,0)	0,705
Разница <sup>1</sup>	7825,25 (6284,5; 9661,0)	5852,0 (3841,0; 9135,0)	
Разница <sup>2</sup>	14990,2 (12029,5; 18975,5)	17781,0 (13250,5; 23179,0)	
Разница <sup>3</sup>	22957,2 (20058,0; 26415,0)	24181,0 (19133,0; 31797,0)	
Разница <sup>4</sup>	115,0 (–8709,0; 7266,0)		
Разница <sup>5</sup>	–878,0 (–7540,0; 3585,0)		
Разница <sup>6</sup>	45,0 (–240,0; 329,0)		

Примечание: p\* – U-критерий Манна – Уитни; Разница<sup>1</sup> – значений показателя общего ХГЧ между исходом при поступлении и после выкидыша с указанием разницы медиан и 95% ДИ; Разница<sup>2</sup> – значений показателя общего ХГЧ между исходом после выкидыша и на 3–4-е сутки постабортного периода с указанием разницы медиан и 95% ДИ; Разница<sup>3</sup> – значений показателя общего ХГЧ между исходом при поступлении и на 3–4-е сутки постабортного периода с указанием разницы медиан и 95% ДИ; Разница<sup>4</sup> – исходных значений показателя общего ХГЧ между группами I и III с указанием разницы медиан и 95% ДИ; Разница<sup>5</sup> – значений показателя общего ХГЧ после выкидыша между группами с указанием разницы медиан и 95% ДИ; Разница<sup>6</sup> – значений показателя общего ХГЧ после прерывания беременности между группами с указанием разницы медиан и 95% ДИ.

Таким образом, исследование показало независимое от дозы 200 и 800 мкг мизопростола при интравагинальном применении во время медикаментозного аборта во втором триместре снижение общего ХГЧ в сыворотке крови – более чем в 30 раз от исходного на 3–4-е сутки постабортного периода.

### **3.7 Особенности восстановления менструальной функции и репродуктивной системы после искусственного медикаментозного прерывания беременности во втором триместре**

Ретроспективный анализ восстановления менструальной и репродуктивной функций выполнен путем изучения катамнеза пациенток (Таблица 20). Сбор

данных проводился путем доверительных звонков на мобильные телефоны, которые были указаны в историях болезни.

Таблица 20 – Особенности восстановления менструальной функции после медикаментозного прерывания беременности во втором триместре

Параметры	Группа I + IA, N = 38	Группа II + IIА, N = 49	Группа III, N = 21	Всего, N = 108	P
<b>Период от прерывания беременности до начала первой менструации, дни медиана (25-й; 75-й перцентиль)</b>					
Медиана	29 (28; 32)	30 (28; 30)	30 (28; 30)	30 (28; 30)	0,464
<b>Характер первой менструации, n/N (%)</b>					
- обильные	5/38 (13,2)	5/49 (10,2)	2/21 (9,5)	12/108 (11,1)	0,220
- умеренные	51 32/38 (84,2)	43/49 (87,8)	16/21 (76,2)	91/108 (84,3)	
- скудные	1/38 (2,6)	1/49 (2,0)	3/21 (14,3)	5/108 (4,6)	
<b>Регулярность</b>					
- регулярные	32/38 (84,2)	44/49 (89,8)	17/21 (80,9)	93/108 (86,1)	0,566
- нерегулярные	6/38 (15,8)	5/49 (10,2)	4/21 (19,0)	15/108 (13,9)	
<b>Болезненность</b>					
- болезненные	7/38 (18,4)	9/49 (18,4)	2/21 (9,5)	18/108 (16,7)	0,619
- безболезненные	31/38 (81,6)	40/49 (81,6)	19/21 (90,5)	90/108 (83,3)	

Следует отметить, что все 108 пациенток по телефону узнали своего лечащего врача, были положительно настроены на общение и охотно отвечали на вопросы. Опрос 187 женщин не проводился из-за недоступности абонента, смены мобильного оператора, номера и переезда в другое место жительства.

При ретроспективном анализе восстановления менструальной функции выявлено, что период появления первой менструации после медикаментозного прерывания беременности во втором триместре варьирует от 14 до 56 дней, медиана в общей группе составила 30 (28; 30) дней, при  $p = 0,464$ . Количество женщин с умеренным характером первой менструации после индуцированного аборта в I + IA, II + IIА и III группах было сопоставимы.

Регулярность менструального цикла восстановилась во всех группах и составила более 80,9 % пациенток,  $p = 0,566$ . Болезненные менструации после индуцированного аборта наблюдались у 18,4 и 18,4 % женщин в группах с низкой дозой мизопроста – 200 и 400 мкг, соответственно в 2 раза меньше (9,5 %) – в группе с дозой мизопроста 800 мкг,  $p = 0,619$ .

После искусственного медикаментозного прерывания беременности во втором триместре с целью постабортной реабилитации рекомендованы комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – 0,15 мг дезогестрел и 0,03 мг этинилэстрадиол, при отсутствии противопоказаний. При опросе 108 женщин отмечено, что 37,9 % ( $p = 0,024$ ) по рекомендации врачей принимали КОК, 32,4 % ( $p = 0,643$ ) не применяли методы контрацепции; 27,8 % ( $p = 0,012$ ) пользовались барьерным методом; 1,8 % ( $p = 1,85$ ) – другими методами контрацепции (ВМС), 0,9 % ( $p = 0,394$ ) – календарным методом (Таблица 21).

Таблица 21 – Метод контрацепции после медикаментозного прерывания беременности во втором триместре

Параметры	Группа I + IA, N = 38	Группа II + IIA, N = 49	Группа III, N = 21	Общая группа, N = 108	p
КОК	20/38 (52,6)	12/49 (24,5)	9/21 (42,9)	41/108 (37,9)	0,024
Барьерный	4/38 (10,5)	19/49 (38,8)	7/21 (33,3)	30/108 (27,8)	0,012
Календарный	1/38 (2,6)	0/49 (0,0)	0/36 (0,0)	1/108 (0,9)	0,394
Другие	0/38 (0,0)	2/49 (4,1)	0/36 (0,0)	2/108 (1,8)	0,293
Контрацепция не применялась	13/38 (34,2)	17/49 (34,7)	5/21 (23,8)	35/108 (32,4)	0,643

При сборе катанеза установлено, что медиана восстановления репродуктивной функции после медикаментозного прерывания беременности во втором триместре в общей группе составляла 7,4 (4,0; 11,5) месяца,  $p = 0,463$  (Таблица 22).

Таблица 22 – Анализ беременности после медикаментозного прерывания во втором триместре

Параметры	Группа I + IA, N = 38	Группа II + IIA, N = 49	Группа III, N = 21	Общая группа, N = 108	p
Беременность после выкидыша, мес.					
Медиана (25-й; 75-й перцентиль)	7,0 (4,0; 12,0)	7,0 (4,0; 12,0)	4,0 (3,0; 11,0)	7,4 (4,0; 11,5)	0,463
Исходы беременности					
Роды	13/38 (34,2)	8/49 (16,3)	5/21 (23,8)	26/108 (24,07)	0,154
Самопроизвольный выкидыш	1/38 (2,6)	1/49 (2,0)	0/21 (0,0)	2/108 (1,8)	0,766
Артифициальный аборт	0/38 (0,0)	0/49 (0,0)	1/21 (4,8)	1/108 (0,9)	0,124

Кроме того, при общении по телефону выявлено, что из 108 опрошенных у 31 женщины наступила спонтанная беременность, из них 26 родоразрешились в срок, у 2 произошел самопроизвольный выкидыш при сроке 6–7 недель гестации, у 1 – искусственный аборт при сроке 6–7 недель, у 2 – беременность с повторным ВПР плода и последующим медикаментозным прерыванием беременности по медицинским показаниям во втором триместре.

Из 108 опрошенных у 3 женщин диагностировано бесплодие, из них 2 ранее состояли на учете в Центре планирования семьи ГАУЗ РПЦ МЗ РБ, у одной из которых в анамнезе две программы ВРТ.

Таким образом, доза применения мизопростола при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре не влияет на медиану времени появления первой менструации – 30 (28; 30) дней. Установлено, что наибольшее количество женщин после медикаментозного аборта во всех клинических группах отмечало умеренный характер первой менструации, регулярный менструальный цикл, безболезненные менструации. Медиана восстановления репродуктивной функции после медикаментозного прерывания беременности во втором триместре в группах составила 7,4 (4,0; 11,5) месяца.

### **3.8 Обсуждение результатов**

В настоящее время сложившаяся ситуация требует прерывания беременности по медицинским показаниям при наличии порока развития плода, имеющего неблагоприятный прогноз для его жизни.

Диапазон колебаний суммарной частоты пороков в РФ находится в пределах от 6,81 до 40,45 на 1000 рождений, а диапазон частот ВПР обязательного учета по регионам – от 3,60 до 11,21 на 1000 рождений [10].

Нами установлена структура ВПР в Республике Бурятия при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре. Выявлено, что в общей структуре ВПР в 29,1 % случаев имеют место пороки центральной нервной системы, в 24,4 % – хромосомные нарушения у плода, 20,3 % – врожденные аномалии системы кровообращения. Нами также отмечены

закономерности выявления ВПР в зависимости от гестационного срока. Так, в 12–14 и 18–20 нед. основными причинами прерывания беременности являются ВПР нервной системы (40 и 40,6 % соответственно); 14–16 и 16–18 нед. – хромосомные нарушения развития плода (77,9 и 51,6 % соответственно); 20–22 нед. – нарушения системы кровообращения (32,2 %), что связано не только с периодами эмбриогенеза, но и сроками проведения УЗИ и биохимического скрининга для выявления различных пороков, религиозными и национальными особенностями населения Республики Бурятия.

По данным мировой статистики EUROCAT, среди ВПР плода, диагностированных при ультразвуковом скрининге, ведущими являются пороки развития центральной нервной системы (до 30 %), скелетных дисплазий (до 15 %) и множественные пороки развития (до 10 %) [9; 32; 33; 143].

В Российском регистре ВПР, в работе Т. М. Первуниновой (2019) первое место по распространенности занимают врожденные пороки сердечно-сосудистой системы (33,9 %); второе – пороки развития костно-мышечной системы (19,8 %); третье – пороки мочевыделительной системы (17,2 %) [36]. В исследовании Н. С. Демиковой (2019) за период 2010–2014 гг. в регионах РФ показано, что в общей структуре ВПР, по данным мониторинга, первое место в 55 % случаев занимают пороки системы кровообращения, в 29 % – костно-мышечной системы, в 6,5 % – мочеполовой системы [11; 47]. Для большинства ВПР плода данные за 2010–2014 гг. РФ и EUROCAT сопоставимы [11]. Однако Н. С. Демикова отмечает, что имеют местостатистически значимые межрегиональные различия как по суммарной частоте всех зарегистрированных ВПР, так и по группе пороков обязательного учета. В отличие от приведенных ранее данных нами обнаружено преобладание ВПР центральной нервной системы (29,1 % случаев) с наибольшей частотой их диагностики в 12–14 и 18–20 нед. беременности, что является региональной особенностью Республики Бурятия. Таким образом, впервые с помощью мониторинга ВПР удалось оценить их спектр и структуру в регионе.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире 10 % всех аборт проводится по медицинским показаниям во втором триместре [145]. Такое большое



количество прерываний беременности требует поиска наиболее эффективного и безопасного метода. В мире широко используют мизопростол 200–800 мкг как стартовую дозу. Некоторые страны (Турция, Финляндия, Новая Зеландия) применяют минимальную стартовую дозу мизопростола от 200 до 400 мкг с последующим дополнительным введением препарата по мере необходимости каждые 3 часа. Другая картина наблюдается в Австралии, Великобритании, Вьетнаме, где применяют стартовую дозу мизопростола 600–800 мкг в начале аборта [145].

В Российской Федерации, согласно клиническим рекомендациям МЗ от 4 декабря 2018 г. «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалии развития плода», рекомендуемая стартовая доза мизопростола – 800 мкг интравагинально, при наличии в анамнезе рубца на матке после кесарева сечения рекомендовано снижение дозы до 400 мкг интравагинально. В последние годы изучается эффективность комбинированных методов, сочетающих медикаментозные и механические средства (катетер Фолея, осмотические расширители) для повышения эффективности и уменьшения частоты осложнений [14; 19; 21; 48; 150].

Отмечается, что внедрение стандартизированной схемы прерывания беременности во втором триместре способствует значительному уменьшению времени индукции и частоты осложнений [149], но в то же время, несмотря на активный поиск оптимальной схемы медикаментозного аборта во втором триместре, до сих пор нет точных рекомендаций о минимально эффективных дозах мизопростола в сочетании с мифепристоном и осмотическими дилататорами в зависимости от срока гестации, сопряженной с минимальными побочными эффектами. При этом некоторые авторы отмечают необходимость индивидуального подхода к выбору схем прерывания беременности для снижения медикаментозной нагрузки на пациентку [99; 111], что определило цель настоящего исследования.

Проведенное нами исследование позволило приблизиться к определению оптимальных доз мизопростола для медикаментозного прерывания беременности во втором триместре с индивидуальным выбором в зависимости от срока гестации, паритета, наличия рубца на матке, которые патогенетически оправданы и подтвердили свою эффективность и безопасность.

Результаты настоящего исследования, в котором применялась комбинированная схема, включающая мифепристон (200 мг) в сочетании с палочками ламинарии (в среднем 2 шт.) до введения мизопростола, показали, что на абортивную эффективность (срок 12–21 нед. 6 дней) доза мизопростола существенно не влияет. Так, в группах с использованием дозы мизопростола 200 и 400 мкг эффективность составила 92,6 и 92,5 % соответственно, 800 мкг – 91,7 % без статистически значимой разницы ( $p = 0,982$ ). Таким образом, достоверных различий в группах нами не отмечено, как и в исследовании Е. Н. Кравченко (2016), в котором эффективность мизопростола 200, 400 мкг составила 99 %, 800 мкг – 96,7 % [27]. По данным S. W. Ngai (2000), эффективность медикаментозного аборта во втором триместре при вагинальном введении мизопростола 200 мкг каждые 3 часа в сочетании с предварительным введением мифепристона составила 87 %, при пероральном приеме 400 мкг каждые 3 часа – 81,4 % [123], однако в обоих случаях оказалась ниже по сравнению с полученными нами результатами, что можно объяснить действием палочек ламинарии в нашем исследовании, которые не применялись в исследовании S. W. Ngai.

Нами доказано, что эффективная доза мизопростола может быть снижена в зависимости от срока гестации и паритета. Так, в 12–15 нед. 6 дней установлена наиболее эффективная доза – 800 мкг (100 %,  $p = 0,292$ ), а в 16–21 нед. 6 дней – 200 мкг интравагинально (97,6 %, при  $p = 0,194$ ) с учетом предварительной подготовки шейки матки палочками ламинарии. То есть установлено, что чем больше срок гестации, тем меньше необходима доза мизопростола. По данным A. Faunes (2011), дозу мизопростола следует уменьшать – от 800 до 25 мкг по мере увеличения срока беременности [90]. При анализе медикаментозного

аборта во втором триместре в зависимости от паритета выявлено, что эффективность применения дозы мизопростола 800 мкг интравагинально у нерожавших женщин составила 100 %, без статистически значимой разницы ( $p = 0,557$ ) при использовании меньших доз – 97,7 % (200 мкг) и 100 % (400 мкг). Можно заключить, что доза мизопростола 200 мкг у нерожавших женщин является приемлемым вариантом выбора. Данное положение отражает научную новизну настоящего исследования, поскольку аналогичных исследований в доступной литературе не найдено.

Среднее время изгнания плода и плаценты из полости матки при использовании мизопростола 200 или 400 мкг (срок 12–21 нед. 6 дней) составило 8,1 (6,0; 12,5) и 8,3 (5,0; 11,4) часа, что на 1–1,25 часа больше, чем при использовании мизопростола 800 мкг – 7,0 (3,5; 9,2) часов ( $p = 0,343$ ).

Одним из основных вопросов является безопасное прерывание беременности во втором триместре у женщин с наличием рубца на матке после кесарева сечения. Нами осуществлена оценка эффективности аборта при использовании мифепристона, палочек ламинарии и стартовой дозы мизопростола 200 мкг (эффективность – 82,6 %) и 400 мкг (эффективность – 100 %) при  $p = 0,139$ , указанной ранее в клинических рекомендациях МЗ РФ от 4 декабря 2018 г. «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалии развития плода», которая существенно не отличается по абортивной эффективности независимо от количества и давности кесарева сечения. Частота разрыва матки во время медикаментозного прерывания беременности во втором триместре у женщин с рубцом на матке составляет 0,06 %. По данным К. Whitehouse (2020), это ниже, чем показатель 0,28 %, описанный ранее V. Goyal (2009) [95; 145]. В настоящем исследовании данное осложнение не встречалось.

В ходе исследования подтвержден выраженный стимулирующий эффект на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта мизопростола при дозе 800 мкг (30,6 %), который наблюдался в 9,9 раза чаще, чем после применения дозы мизопростола 200 мкг (3,1 %),  $p < 0,0001$ . По данным

Е. Н. Кравченко (2016), во время медикаментозного прерывания беременности во втором триместре побочные эффекты препарата наблюдались также чаще при использовании дозы 800 мкг – 29,9 % (против 7,1 % – при 200–400 мкг;  $p = 0,0001$ ) [28].

Таким образом, увеличение дозы мизопростола для медикаментозного аборта во втором триместре существенно не влияет на abortивную эффективность, лишь значительно увеличивает частоту побочных эффектов препарата.

Для определения инволютивного гормонального изменения организма женщин в постабортном периоде проведено исследование уровня общего ХГЧ в сыворотке крови при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре мизопростолом 200 и 800 мкг интравагинально. Нами впервые отмечено, что наблюдается снижение общего ХГЧ в сыворотке крови более чем в 1,3 раза в течение 10 минут после экспульсии плода и плаценты из полости матки и более чем в 30 раз на 3–4-е сутки постабортного периода от исходного независимо от дозы мизопростола. Ранее S. F. Butts с соавт. (2013) сообщили, что минимальное снижение уровня ХГЧ у женщин со спонтанным разрешением беременности колебалось от 35 до 50 % через 2 дня наблюдения и от 66 до 87 % – через 7 дней. Сведения о динамике ХГЧ у женщин после медикаментозного прерывания беременности в поздние сроки в опубликованной литературе отсутствуют. Представляется, что выявленная нами скорость снижения концентрации общего ХГЧ в сыворотке крови у женщин после аборта является новым важным показателем благополучного течения постабортного периода, свидетельствующим об отсутствии остатков тканей гестации и риска развития трофобластической болезни.

Данное положение согласуется с мнением S. F. Butts (2013), который считает, что возвращение ХГЧ к нулю после родов или прерывания беременности составляет от 7 до 60 дней, а тенденция к снижению уровня ХГЧ может иметь важное значение при прерывании молярной беременности, а также после

прерывания нормальной или внематочной беременности, чтобы быть уверенным в том, что терапия была успешной [74].

Приоритетной задачей медикаментозного прерывания беременности во втором триместре является быстрое восстановление менструальной и репродуктивной функций. При оценке катанеза после медикаментозного прерывания беременности установлено, что медиана появления первой менструации в исследуемых группах составляет 30 (28; 30) дней, то есть доза мизопростола не влияет на восстановление менструальной функции. Контрацепцию после прерывания беременности в группах не использовали 32,4 % женщин, восстановление репродуктивной функции у них произошло через 2 месяца после прерывания.

Из 108 опрошенных женщин у 31 (28,7 %) отмечено наступление беременности, у 26 – роды на доношенном сроке, в 2 случаях произошел самопроизвольный выкидыш, у 2 женщин повторно диагностированы ВПР плода с последующим медикаментозным прерыванием беременности, у 1 проведен медикаментозный аборт (срок 5–6 недель).

Таким образом, медикаментозный метод прерывания беременности во втором триместре с применением антипрогестинов и палочек ламинарии в сочетании с мизопростолом не нарушает менструальную и репродуктивную функции у женщин, является основным, безопасным и эффективным методом искусственного прерывания беременности во втором триместре.

### **Резюме**

Таким образом, настоящее исследование показало, что для прерывания беременности в поздние сроки при ВПР плода предварительное введение мифепристона (200 мг внутрь) и палочек ламинарии (в среднем 2 шт.) до приема мизопростола позволяет снизить его дозу, которая зависит от срока гестации – чем он больше, тем ниже доза. В то же время для нерожавших женщин стартовая доза может составлять 200 мкг независимо от срока, равно как и у беременных с рубцом на матке. Увеличение стартовой дозы мизопростола прямо пропорционально повышению побочных эффектов препарата.

Уровень общего ХГЧ в сыворотке крови на 3–4-е сутки постабортного периода снижается более чем в 30 раз от исходного и не зависит от дозы мизопростола.

При оценке катамнеза после медикаментозного прерывания беременности установлено, что медиана появления первой менструации в исследуемых группах составляет 30 (28; 30) дней, то есть доза мизопростола не влияет на восстановление менструальной функции. Восстановление репродуктивной функции у них произошло через 2 месяца после прерывания.

## ВЫВОДЫ

1. В структуре ВПР плода при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре в Республике Бурятия преобладают пороки развития центральной нервной системы – 29,1 %, хромосомные нарушения – 24,4 %, аномалии системы кровообращения – 20,3 %. Диагностика ВПР плода по системам во втором триместре зависит от гестационного срока: в 12–14 и 18–20 недель – врожденные аномалии развития нервной системы (40 и 40,6 %); 14–16 и 16–18 недель – хромосомные пороки развития у плода (78,0 и 51,6 %); 20–22 недели – врожденные аномалии развития системы кровообращения (32,3 %).

2. Для медикаментозного прерывания беременности с ВПР плода во втором триместре после применения мифепристона (200 мг) и палочек ламинарии интрацервикально эффективная доза мизопростола, вводимого интравагинально, в 12–15 недель 6 дней составляет 800 мкг (100 %,  $p = 0,292$ ), в 16–21 недель 6 дней – 200 мкг (97,5 %,  $p = 0,194$ ), что снижает побочные эффекты препарата в 9,9 раза. Эффективная стартовая доза мизопростола у нерожавших женщин составляет 200 мкг (88,9 %,  $p = 0,557$ ) независимо от срока гестации.

3. При проведении медикаментозного прерывания беременности с ВПР плода и рубцом на матке во втором триместре после применения мифепристона (200 мг) и палочек ламинарии интрацервикально эффективная стартовая доза мизопростола, вводимого интравагинально, может составлять 200 мкг (82,6 %), что является альтернативным вариантом рекомендуемой дозы 400 мкг (100 %),  $p = 0,139$ .

4. Уровень общего ХГЧ в сыворотке крови снижается более чем в 30 раз на 3–4-е сутки постабортного периода от исходного независимо от дозы мизопростола при медикаментозном прерывании беременности во втором триместре.

5. После медикаментозного прерывания беременности во втором триместре восстановление менструальной функции происходит через 30 дней (28; 30) у 80,9 % пациенток, репродуктивной – через 7,45 месяца (4; 11,5).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для эффективного и безопасного проведения медикаментозного прерывания беременности с врожденными пороками развития плода во втором триместре целесообразно использование мизопростола в индивидуально подобранной дозе в зависимости от срока гестации и паритета через 12–24 часа после приема мифепристона 200 мг однократно и интрацервикального введения палочек ламинарии. При необходимости через 4 часа после первой дозы мизопростол вводится повторными дозами по 200 мкг каждые 4 часа.

2. При проведении медикаментозного прерывания беременности во втором триместре целесообразно использование мизопростола в стартовой дозе при сроке 12–15 недель 6 дней – 800 мкг интравагинально, 16–21 недель 6 дней – 200 мкг интравагинально.

3. При проведении медикаментозного прерывания беременности во втором триместре у нерожавших женщин целесообразно использование мизопростола в стартовой дозе 200 мкг интравагинально независимо от срока гестации.

4. При проведении медикаментозного прерывания беременности с рубцом на матке во втором триместре независимо от срока давности и количества перенесенных операций кесарева сечения целесообразно использование мизопростола в рекомендуемой клиническими рекомендациями стартовой дозе 400 мкг интравагинально либо 200 мкг интравагинально как альтернативный вариант.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшие исследования должны быть направлены на сокращение доли неполных абортов, лечение женщин с неудавшимся медикаментозным абортом через 24 часа, безопасность схем медикаментозного аборта у женщин с рубцом на матке и при многоплодии во втором триместре, разработку комплекса реабилитации после медикаментозного аборта при ВПР плода во втором триместре; создание в Российской Федерации единого регистра прерывания беременности по медицинским показаниям во втором триместре, разработку



оптимальной схемы медикаментозного прерывания беременности во втором триместре по показаниям со стороны матери и при внутриутробной гибели плода.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВМС – внутриматочная спираль

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВПР плода – врожденные пороки развития плода

ГАУЗ РПЦ МЗ РБ – государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский перинатальный центр Министерства здравоохранения Республики Бурятия»

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ИФА – иммуноферментный анализ

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

МЗ – Министерство здравоохранения

ОШ – отношение шансов

РБ – Республика Бурятия

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РФ – Российская Федерация

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГЧ – хорионический гонадотропин человеческий

ЦНС – центральная нервная система

ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Улан-Удэ» – частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница "Российские железные дороги-Медицина" города Улан-Удэ»

ЭКГ – электрокардиография

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ACOG – American College of Obstetrics and Gynecologists (Американская коллегия акушеров-гинекологов)

ЕМЕА – European Medicines Agency (Европейское медицинское агентство)

EUROCAT – European registration of congenital abnormalities and twins  
(Европейская сеть надзора за врожденными пороками развития)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных продуктов)

NAF – National Abortion Federation (Национальная федерация абортов)

RCOG – Royal College of Obstetrics and Gynecologists (Королевская коллегия акушеров-гинекологов)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко, В. В. Индукция родов и их регуляция простагландинами / В. В. Абрамченко, Р. А. Абрамян, Л. Р. Абрамян. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПБ, 2005. – 288 с.
2. Абрамченко, В. В. Медикаментозный аборт / В. В. Абрамченко, Е. Н. Гусева. – СПб. : ЭЛБИ-СПБ, 2005. – 144 с.
3. Апресян, С. В. Особенности медикаментозного прерывания беременности во II триместре / С. В. Апресян, В. И. Димитрова, О. А. Слюсарева // Медицинский совет. – 2017. – № 2. – С. 20–25.
4. Баринов, С. В. Применение осмотического расширителя при несостоявшемся выкидыше у женщин с тяжелой сопутствующей патологией для прерывания беременности / С. В. Баринов, Ю. И. Тирских, И. В. Шамина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 160–164.
5. Бекова, Б. Р. Положительные и отрицательные аспекты медикаментозного аборта / Б. Р. Бекова, Ю. Э. Дмитриян, А. А. Колесниченко // Молодой учёный. – 2017. – № 3–3(137). – С. 12–14.
6. Белокриницкая, Т. Е. Сравнительная оценка клинического течения медикаментозного аборта с 200 и 600 мифепристона: проспективное когортное исследование / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, И. А. Белокриницкая, В. В. Сухинина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 1–6.
7. Благодарный, Г. В. Применение синтетического аналога простагландина E1 мизопростола с целью родовозбуждения / Г. В. Благодарный // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, Вып. 1. – С. 56–65.
8. Борисова, М. А. Хорионический гонадотропин человека: неизвестное об известном / М. А. Борисова, Д. Ю. Моисеенко, О. В. Смирнова // Физиология человека. – 2017. – Т. 43, № 1. – С. 97–110.
9. Демикова, Н. С. Влияние пренатальной диагностики и селективных прерываний беременности на частоту врожденных пороков развития / Н. С. Демикова, М. А. Подольская, А. С. Лапина, А. Ю. Асанов // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 7. – С. 130–135.

10. Демикова, Н. С. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.) / Н. С. Демикова, А. С. Лапина, М. А. Подольная, Б. А. Кобринский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 2. – С. 72–77.

11. Демикова, Н. С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации : монография / Н. С. Демикова, Б. А. Кобринский. – 2-е изд. – М. ; Берлин : Директ-Медиа, 2016. – 237 с.

12. Дикке, Г. Б. Внедрение современных методов прерывания беременности в отечественную практику / Г. Б. Дикке, Е. Л. Яроцкая, Л. В. Ерофеева // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 67–72.

13. Дикке, Г. Б. Медикаментозный аборт : руководство для практических врачей / под ред. В. Е. Радзинского. – М. : МЕДпресс-информ, 2015. – 344 с.

14. Дикке, Г. Б. Медикаментозный аборт в амбулаторной практике / Г. Б. Дикке. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 384 с.

15. Дикке, Г. Б. Мифепристон : особенности использования препаратов в акушерской и гинекологической практике / Г. Б. Дикке, Д. М. Кочев // Лекарственное обеспечение и фармакоэкономика. – 2013. – № 8. – С. 42–48.

16. Дикке, Г. Б. Показания и современные схемы медикаментозного завершения беременности / Г. Б. Дикке // Практическая медицина. – 2017. – № 7(108). – С. 35–40.

17. Дикке, Г. Б. Современные методы прерывания беременности в поздние сроки / Г. Б. Дикке, И. В. Сахаутдинова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 83–88.

18. Дикке, Г. Б. Сравнительная оценка современных методов подготовки шейки матки к хирургическому аборту и индукции родов / Г. Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 12–19.

19. Кан, Н. Е. Алгоритм медикаментозного прерывания беременности во II триместре / Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, О. И. Михайлова // Medica Mente. Лечим с умом. – 2017. – № 3(2). – С. 24–25.

20. Кан, Н. Е. Безопасный аборт в I и II триместрах беременности в условиях стационара / Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, И. И. Баранов [и др.]. – М. : Радуга, 2017. – 88 с.

21. Кан, Н. Е. Медикаментозное завершение беременности в сроки от 12 до 22 недель : показания, методы и результаты / Н. Е. Кан, И. И. Баранов, Г. Б. Дикке, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 11–15.

22. Кеда, Л. Н. Методы искусственного прерывания беременности во втором триместре : исторические и современные подходы / Л. Н. Кеда // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 5. – С. 539–546.

23. Коломбет, Е. В. Врожденные пороки развития плода, несовместимые с жизнью, структура, их сочетание с изменениями в плаценте / Е. В. Коломбет, Е. Н. Кравченко, А. Е. Любавина // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2018. – № 2(72). – С. 8–11.

24. Котова, Е. Г. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации : статистические материалы / Е. Г. Котова, О. С. Кобякова, В. И. Стародубов [и др.] ; Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информации здравоохранения Минздрава Российской Федерации. – М., 2021. – 171 с.

25. Кравченко, Е. Н. Комплексная реабилитация женщин после позднего аборта по медицинским показаниям / Е. Н. Кравченко, Е. В. Коломбет, М. В. Набока [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 3(7). – С. 27–31.

26. Кравченко, Е. Н. Поздний индуцированный аборт при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью / Е. Н. Кравченко, Е. В. Коломбет // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 44–49.

27. Кравченко, Е. Н. Эффективность современных методов прерывания беременности в поздние сроки / Е. Н. Кравченко, Е. В. Коломбет // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 64–68.

28. Кривчик, Г. В. Прегравидарная подготовка женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода / Г. В. Кривчик, Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина, Е. В. Коломбет // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2020. – № 2 (81). – С. 26–31.

29. Кутлубаева, Э. Р. Эффективность применения мифепристона с целью преиндукции родов / Э. Р. Кутлубаева, С. А. Никифорова, А. А. Ковалева [и др.] // *Молодой ученый*. – 2019. – № 22(260). – С. 235–237.

30. Ласачко, С. А. Профилактика возможных осложнений и реабилитация женщин после медикаментозного аборта / С. А. Ласачко, Н. В. Шудрикова // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2013. – № 3(8). – С. 100–104.

31. Мельник, Т. Н. Медицинские и организационные аспекты медикаментозного прерывания беременности в поздние сроки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Т. Н. Мельник. – М., 2009. – 44 с.

32. Мирзабекова, Б. Т. Медико-социальные аспекты развития врожденных пороков плода / Б. Т. Мирзабекова, С. М. Мухамадиева, Дж. Хайриддинова // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. – 2020. – № 2. – С. 66–72.

33. Нагорнева, С. В. Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плода за последние 5 лет (2013–2017) / С. В. Нагорнева, В. С. Прохорова, Е. В. Шелаева, А. М. Худовекова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2018. – Т. 67, № 3. – С. 44–48.

34. Наркевич, А. Н. Интервальная оценка медианы и ее автоматизация / А. Н. Наркевич, А. А. Наркевич, К. А. Виноградов // *Врач и информационные технологии*. – 2013. – № 4. – С. 40–49.

35. Нурматова, З. И. Современный метод безопасного аборта / З. И. Нурматова, М. Р. Юсупова, Н. И. Ибрагимова // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. – 2018. – № 2. – С. 68–71.

36. Первунина, Т. М. Кардиоренальные взаимоотношения при изолированных и сочетанных врожденных пороках сердца и почек у детей :

автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 ; 14.01.05 / Т. М. Первунина. – СПб., 2019. – 47 с.

37. Пикуза, Т. В. Современные подходы к выявлению, оценке и прогнозам врожденных пороков развития / Т. В. Пикуза, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // Врач. – 2021. – № 32(2). – С. 5–9.

38. Радзинский, В. Е. Лекарственное обеспечение клинических протоколов. Акушерство и гинекология / В. Е. Радзинский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 320 с.

39. Радзинский, В. Е. Предиктивное акушерство / В. Е. Радзинский, С. А. Князев, И. Н. Костин [и др.]. – М. : Status Praesens, 2021. – 520 с.

40. Российский статистический ежегодник. 2020 : статистический сборник / Росстат. – М., 2020. – 700 с.

41. Рустембеккызы, Ж. Причины возникновения, частота возникновения, диагностика и профилактика врожденных пороков развития плода / Ж. Рустембеккызы, М. Ш. Жанедилова, Г. С. Турдунова // Школа Науки. – 2019. – № 1(12). – С. 24–25.

42. Сапожникова, Т. А. Простагландины и мифепристон в стимуляции медикаментозного аборта / Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий, С. Ф. Габдрахманова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 8. – С. 35–44.

43. Сирадзе, Э. А. Оптимизация методов прерывания беременности в поздних сроках : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Э. А. Сирадзе. – М., 2006. – 21 с.

44. Статистический ежегодник. 2020 : статистический сборник / Бурятстат. – Улан-Удэ, 2020. – 473 с.

45. Тирская, Ю. И. Возможности прерывания беременности при несостоявшемся выкидыше во II триместре беременности / Ю. И. Тирская, С. В. Баринов, Т. В. Кадцына [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 4. – С. 58–64.



46. Тишкова, О. Г. Современный подход к прерыванию беременности во II триместре у пациенток с рубцом на матке и врожденными аномалиями развития плода / О. Г. Тишкова, Л. В. Дикарева, Н. А. Власова // Российский вестник акушерства-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 56–61.

47. Туманова, У. Н. Анализ статистических показателей врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации / У. Н. Туманова, М. П. Шувалова, А. И. Щеголев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63(6). – С. 60–67.

48. Тютюнник, В. Л. Прерывание беременности в поздние сроки медикаментозным методом в комплексе с осмотическими расширителями шейки матки / В. Л. Тютюнник, Г. Б. Дикке, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 149–154.

49. Филиппов, О. С. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 г. / О. С. Филиппов, Е. В. Гусева // Проблема репродукции. – 2020. – Т. 26, № 6(2). – С. 8–26.

50. Храмов, А. А. Применение мифепристона в акушерско-гинекологической практике / А. А. Храмов, С. В. Абрамова, А. С. Нечайкин, Ю. С. Болькина // Дневник науки: электронный научный журнал. [электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.dnevniknauki.ru/images/publications/2021/6/medicine/Khramov\\_Abramova\\_Nechaikin\\_Volkina.pdf](https://www.dnevniknauki.ru/images/publications/2021/6/medicine/Khramov_Abramova_Nechaikin_Volkina.pdf) (Дата обращения: 12.11.2020).

51. Эгамбардиева, Л. Д. Прерывание беременности во II триместре. Трудности и пути решения / Л. Д. Эгамбардиева, И. Р. Галимова, А. Ю. Полушкина // Практическая медицина. – 2016. – № 4. – С. 145–148.

52. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru> (Дата обращения: 12.11.2020).

53. Юсупова, А. Н. Аборты в России / А. Н. Юсупова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 208 с.

54. Яркина, Е. И. Опыт медикаментозного прерывания беременности во втором триместре беременности по медицинским показаниям / Е. И. Яркина,

Т. Ф. Тихонова, Н. М. Гурьянова [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1. – С. 182–186.

55. Abbas, D. F. Simultaneous administration compared with a 24-hour mifepristone – misoprostol interval in second trimester abortion : A randomized controlled trial / D. F. Abbas, J. Blum, N. T. N. Ngoc [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 128, N 5. – P. 1077–1083.

56. Abd El-Halim, D. Pregnancy in a non-communicating rudimentary horn : A cause of failed medical and surgical management of second trimester pregnancy loss / D. Abd El-Halim, H. A. Torky // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2017. – Vol 22, N 5. – P. 391–392.

57. ACOG. Practice Bulletin No. 135 : Second-trimester abortion // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 121, N 6. – P. 1394–1406.

58. Adisso, S. Introduction of misoprostol for the treatment of incomplete abortion beyond 12 weeks of pregnancy in Benin / S. Adisso, B. I. B. Hounkpatin, G. D. Komongui [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 126, Suppl. 1. – P. S36–S39.

59. Agostini, A. Efficacy of mifepristone – Prostaglandin analogue combination in medical termination of pregnancy up to and beyond 7 weeks of amenorrhea : The RYMMa study / A. Agostini, E. Zinovieva, L. M. Quaranta [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2020. – Vol. 254. – P. 95–101.

60. Al-Dughaihi, T. Trends of patients' preferences in the management of first and early second trimester pregnancy loss towards the choice of medical or surgical termination of pregnancy in a tertiary care center in Oman / T. Al-Dughaihi, M. M. H. Al-Jabri, A. H. Al-Haddabi, V. J. Gowri // *J. Reprod. Infertil.* – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 52–56.

61. Allen, R. H. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (< 14 weeks' gestation) / R. H. Allen, A. B. Goldberg // *Contraception.* – 2016. – Vol 93, N 4. – P. 277–291.

62. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins – Gynecology, Society of Family Planning. Medication abortion up to 70 days

of gestation : ACOG Practice Bulletin, Number 225 // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 136, N 4. – P. e31–e47.

63. Aronsson, A. Misoprostol – pharmacokinetics and effects on uterine contractility and cervical ripening in early pregnancy / A. Aronsson. – Stockholm : Karolinska Institutet, 2007. – 66 p.

64. Aronsson, A. Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol / A. Aronsson, C. Fiala, O. Stephansson [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22, N 7. – P. 1912–1918.

65. Aronsson, A. The effect of orally and vaginally administered misoprostol on inflammatory mediators and cervical ripening during early pregnancy / A. Aronsson, A.-K. Ulfgren, B. Ståbi [et al.] // *Contraception.* – 2005. – Vol. 72, N 1. – P. 33–39.

66. Aronsson, A. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration / A. Aronsson, M. Bygdeman, K. Gemzell-Danielsson // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19, N 1. – P. 81–84.

67. Ashok, P. W. Midtrimester medical termination of pregnancy : A review of 1002 consecutive cases / P. W. Ashok, A. Templeton, P. T. Wagaarachchi, G. M. Flett // *Contraception.* – 2004. – Vol. 69, N 1. – P. 51–58.

68. Bahar, R. Safety of medical second trimester abortions for women with prior cesarean sections / R. Bahar, H. Alexandroni, G. Karavani [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 303, N 5. – P. 1217–1222.

69. Bangal, V. B. Efficacy and safety of vaginal misoprostol in second trimester medical termination of pregnancy / V. B. Bangal, N. H. Patel, S. K. Borawake // *IOSR J. Pharm.* – 2012. – Vol 2, N 3. – P. 444–447.

70. Bettahar, K. Medical induced abortion / K. Bettahar, A. Pinton, T. Boisramé [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris).* – 2016. – Vol. 45, N 10. – P. 1490–1514.

71. Blum, J. Feasibility of a hospital outpatient day procedure for medication abortion at 13–18 weeks gestation : Findings from Nepal / J. Blum, C. Karki, A. Tamang [et al.] // *Contraception.* – 2019. – Vol. 100, N 6. – P. 451–456.

72. Borgatta, L. Mifepristone vs osmotic dilator insertion for cervical preparation prior to surgical abortion at 14–16 weeks : A randomized trial / L. Borgatta, D. Roncari, S. Sonalkar [et al.] // *Contraception*. – 2012. – Vol. 86, N 5. – P. 567–571.

73. Bracken, H. A two-pill sublingual misoprostol outpatient regimen following mifepristone for medical abortion through 70 days' LMP : A prospective comparative open-label trial / H. Bracken, R. Dabash, G. Tsertsvadze [et al.] // *Contraception*. – 2014. – Vol 89, N 3. – P. 181–186.

74. Butts, S. F. Predicting the decline in human chorionic gonadotropin in a resolving pregnancy of unknown location / S. F. Butts, W. Guo, M. S. Cary [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 122 (2 Pt 1). – P. 337–343.

75. Carbonell, J. L. Vaginal vs sublingual misoprostol with mifepristone for cervical priming in second-trimester abortion by dilation and evacuation : A randomized clinical trial / J. L. Carbonell, F. G. Gallego, M. P. Llorente [et al.] // *Contraception*. – 2007. – Vol. 75, N 3. – P. 230–237.

76. Chambers, D. G. Comparison of Dilapan-S and laminaria for cervical priming before surgical pregnancy termination at 17–22 weeks' gestation / D. G. Chambers, R. J. Willcourt, A. R. Laver [et al.] // *Int. J. Womens Health*. – 2011. – N 3. – P. 347–352.

77. Chen, B. A. Misoprostol for treatment of early pregnancy failure in women with previous uterine surgery / B. A. Chen, M. F. Reeves, M. D. Creinin [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, N 6. – P. 626.e1–626.e6.

78. Chen, Y. P. Comment on the combination of mifepristone and misoprostol for the termination of second-trimester pregnancy / Y. P. Chen, P. H. Wang, K. H. Tsui // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 54, N 4. – P. 469–470.

79. Chodankar, R. Synthetic osmotic dilators for cervical preparation prior to abortion – an international multicentre observational study / R. Chodankar, J. Gupta, D. Gdovinova [et al.] // *Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – N 228. – P. 249–254.

80. Choudhary, N. Second trimester abortion in women with and without previous uterine scar : Eleven years' experience from a developing country

/ N. Choudhary, R. Bagga, A. Raveendran [et al.] // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2011. – Vol. 16, N 5. – P. 378–386.

81. Chu, J. J. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso) : A randomised, double-blind, placebo-controlled trial / J. J. Chu, A. J. Devall, L. E. Beeson [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, N 10253. – P. 770–778.

82. Cole, L. A. 100 years of human chorionic gonadotropin: Reviews and new perspectives / L. A. Cole, S. A. Butler. – Elsevier, 2020. – 358 p.

83. Colwill, A. C. Cannabinoids for pain control during medical abortion : a randomized controlled trial / A. C. Colwill, K. Alton, P. H. Bednarek [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol 135, N 6. – P. 1289–1295.

84. Costescu, D. No. 360-Induced abortion : surgical abortion and second trimester medical methods / D. Costescu, E. Guilbert // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2018. – Vol. 40, N 6. – P. 750–783.

85. Dabash, R. A double-blind randomized controlled trial of mifepristone or placebo before buccal misoprostol for abortion at 14–21 weeks of pregnancy / R. Dabash, H. Chelli, S. Hajri [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 130, N 1. – P. 40–44.

86. Dadhwal, V. Mifepristone followed by misoprostol or ethacridine lactate and oxytocin for second trimester abortion: a randomized trial / V. Dadhwal, S. Garimella, K. Khoiwal [et al.] // *Eurasian J. Med.* – 2019. – Vol. 51, N 3. – P. 262–266.

87. Dehlendorf, C. E. Medication abortion failure in women with and without previous cesarean delivery / C. E. Dehlendorf, E. E. Fox, R. F. Ali [et al.] // *Contraception.* – 2015. – Vol. 92, N 5. – P. 463–468.

88. Dickinson, J. E. Mifepristone and oral, vaginal, or sublingual misoprostol for second-trimester abortion : A randomized controlled trial / J. E. Dickinson, B. G. Jennings, D. A. Doherty // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 123, N 6. – P. 1162–1168.

89. Ercan, O. Misoprostol versus misoprostol and catheter combination in 2nd trimester pregnancy terminations / O. Ercan, B. Köstü, A. Özer [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, N 17. – P. 2810–2812.

90. Faundes, A. The combination of mifepristone and misoprostol for the termination of pregnancy / A. Faundes, FIGO Working Group on Prevention of Unsafe Abortion and its Consequences; International Federation of Gynecology and Obstetrics // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 115, N 1. – P. 1–4.

91. Fiala, C. Effects of slow release misoprostol on uterine contractility in early pregnancy / C. Fiala, A. Aronsson, O. Stephansson, K. Gemzell-Danielsson // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, N 9. – P. 2648–2652.

92. Fox, M. C. Cervical preparation for second-trimester surgical abortion prior to 20 weeks' gestation : SFP Guideline # 2013-4 / M. C. Fox, C. M. Krajewski // *Contraception.* – 2014. – Vol. 89, N 2. – P. 75–84.

93. Gary, M. M. Analysis of severe adverse events related to the use of mifepristone as an abortifacient / M. M. Gary, D. J. Harrison // *Ann. Pharm.* – 2006. – Vol. 40, N 191. – P. 197.

94. Goldberg, A. B. Misoprostol compared with laminaria before early second-trimester surgical abortion : a randomized trial / A. B. Goldberg, E. A. Drey, A. K. Whitaker [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106, N 2. – P. 234–241.

95. Goyal, V. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after cesarean delivery : A systematic review / V. Goyal // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol 113, N 5. – P. 1117–1123.

96. Grossman, D. Medical methods for first trimester abortion: RHL / D Grossman. – The World Health Organization Reproductive Health Library, 2004.

97. Grossman, D. Complications after second trimester surgical and medical abortion / D. Grossman, K. Blanchard, P. Blumenthal // *Reprod. Health Matters.* – 2008. – Vol. 16 (31). – P. 173–182.

98. Hayes, J. L. Outcomes of medical abortion through 63 days in women with twin gestations / J. L. Hayes, S. L. Achilles, M. D. Creinin, M. F. Reeves // *Contraception.* – 2011. – Vol. 84, N 5. – P. 505–507.

99. Henkel, A. Evaluation of shorter mifepristone to misoprostol intervals for second trimester medical abortion : A retrospective cohort study / A. Henkel, K. Lerma, P.D. Blumenthal, K. A. Shaw // *Contraception*. – 2020. – Vol. 102, N 5. – P. 327–331.

100. Henkel, A. Investigation of a variable mifepristone to misoprostol interval for second trimester medical abortion / A. Henkel, K. Lerma, P. Blumenthal, K. Shaw // *Contraception*. – 2018. – Vol. 97, N 5. – P. 462.

101. Ho, P. C. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks / P. C. Ho, P. D. Blumenthal, K. Gemzell-Danielsson [et al.] // *Int. J. Gynaecol Obstet*. – 2007. – Vol. 99, Suppl. 2. – P. S178–S181.

102. Huang, M. C. Comparison of sequential vaginal and sublingual misoprostol after a vaginal loading dose for second-trimester abortion / M. C. Huang, C. H. Hsieh, J. P. Huang [et al.] // *Taiwan J. Obstet. Gynecol*. – 2017. – Vol. 56, N 3. – P. 312–314.

103. Jamali, M. Misoprostol complications in second-trimester termination of pregnancy among women with a history of more than one cesarean section / M. Jamali, M. Bakhtiyari, F. Arab, M. Mirzamoradi // *Obstet. Gynecol. Sci*. – 2020. – Vol. 63, N 3. – P. 323–329.

104. Kai, K. Effects of parity and gestational age on second-trimester induction-abortion interval in combination with osmotic dilators and gemeprost / K. Kai, S. Karakida, M. Kono [et al.] // *Contraception*. – 2012. – Vol. 86, N 2. – P. 147–152.

105. Kalogiannidis, I. Comparison of the efficacy and safety of two combined misoprostol regimens for second trimester medical abortion / I. Kalogiannidis, I. Tsakiridis, T. Dagklis [et al.] // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. – 2021. – Vol. 26, N 1. – P. 42–47.

106. Kapp, N. Modern methods to induce abortion : Safety, efficacy and choice / N. Kapp, P. A. Lohr // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. – 2020. – Vol. 63. – P. 37–44.

107. Koh, D. S. C. Comparing two regimens of intravaginal misoprostol with intravaginal gemeprost for second-trimester pregnancy termination : A randomised

controlled trial / D. S. C. Koh, E. P. J. Ang, E. P. J. Coyuco [et al.] // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* – 2017. – Vol. 43, N 4. – P. 252–259.

108. Küçükgöz Güleç, U. Misoprostol for midtrimester termination of pregnancy in women with 1 or more prior cesarean deliveries / U. Küçükgöz Güleç, I. F. Urunsak, E. Eser [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 120, N 1. – P. 85–87.

109. Kulrkarni, K. Pre-induction with mifepristone for second trimester termination of pregnancy / K. Kulrkarni // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2014. – Vol 64, N 2. – P. 102–104.

110. Lerma, K. Current and potential methods for second trimester abortion / K. Lerma, P. D. Blumenthal // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – Vol. 63. – P. 24–36.

111. Lerma, K. Update on second trimester medical abortion / K. Lerma, K. A. Shaw // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 29, N 6. – P. 413–418.

112. Lichtenberg, E. S. Complications of osmotic dilators / E. S. Lichtenberg // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2004. – Vol. 59, N 7. – P. 528–536.

113. Lohr, P. A. Surgical versus medical methods for second trimester induced abortion / P. A. Lohr, J. L. Hayes, K. Gemzell-Danielsson // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – N 1.

114. Louie, K. S. Second trimester medical abortion with mifepristone followed by unlimited dosing of buccal misoprostol in Armenia / K. S. Louie, E. Chong, T. Tsereteli [et al.] // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2017. – Vol. 22, N 1. – P. 76–80.

115. Lyus, R. Outcomes with same-day cervical preparation with Dilapan-S osmotic dilators and vaginal misoprostol before dilatation and evacuation at 18 to 21+6 weeks' gestation / R. Lyus, P. A. Lohr, J. Taylor, C. Morroni // *Contraception.* – 2013. – Vol. 87, N 1. – P. 71–75.

116. Maurer, K. Same-day cervical preparation with misoprostol prior to second trimester D&E : A case series / K. Maurer, J. Jacobson, D. Turok // *Contraception.* – 2013. – Vol. 88, N 1. – P. 116–121.



117. Meaidi, A. Risk of surgical evacuation and risk of major surgery following second-trimester medical abortion in Denmark : a nationwide cohort study / A. Meaidi, S. J. Friedrich, Ø. Lidegaard // *Contraception*. – 2020. – Vol. 102, N 3. – P. 201–206.

118. Milani, F. Comparison of sublingual and vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy terminations / F. Milani, S. H. Sharami, S. Arjmandi // *Family Reprod. Health*. – 2014. – Vol. 8, N 1. – P. 41–44.

119. Montagnana, M. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics / M. Montagnana, T. Trenti, R. Aloe [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2011. – Vol. 412, N 17–18. – P. 1515–1520.

120. Mukherjee, A. A. Comparison of effectiveness of sublingual and vaginal misoprostol for second-trimester abortion / A. A. Mukherjee // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2019. – Vol. 69, N 3. – P. 246–251.

121. Nautiyal, D. Comparative study of misoprostol in first and second trimester abortions by oral, sublingual, and vaginal routes / D. Nautiyal, K. Mukherjee, I. Perhar, N. Banerjee // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2015. – Vol. 65, N 4. – P. 246–250.

122. Neilson, J. P. Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks) / J. P. Neilson, G. Ml. Gyte, M. Hickey [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2010. – N 1. – CD007223.

123. Ngai, S. W. Randomized comparison of vaginal (200 microg every 3 h) and oral (400 microg every 3 h) misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnancy / S. W. Ngai, O. S. Tang, P. S. Ho // *Hum. Reprod*. – 2000. – Vol. 15, N 10. – P. 2205–2208.

124. Nhu Ngoc, N. T. Mifepristone and misoprostol compared with misoprostol alone for second-trimester abortion : a randomized controlled trial / N. T. Nhu Ngoc, T. Shochet, S. Raghavan [et al.] // *Obstet. Gynecol*. – 2011. – Vol. 118, N 3. – P. 601–608.

125. Niinimäki, M. Medical treatment of second-trimester fetal miscarriage; A retrospective analysis / M. Niinimäki, M. Mentula, R. Jahangiri [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 7. – P. e0182198

126. Ouerdiane, N. Efficacy of misoprostol for medical termination of pregnancy in second trimester : Prospective study / N. Ouerdiane, K. Othmani, W. Daaloul [et al.] // *Tunis Med.* – 2015. – Vol. 93, N 4. – P. 212–216  
*Tunis Med.* – 2015. – Vol. 93, N 4. – P. 212–216.

127. Paul, M. Management of unintended and abnormal pregnancies: comprehensive abortion care / M. Paul, S. Lichtenberg, L. Borgatta [et al.]. – New York : Wiley-Balckwell, 2009. – 392 p.

128. Peng, P. Clinical analyses of 66 cases of mid-trimester pregnancy termination in women with prior cesarean / P. Peng, X. Y. Liu, L. Li [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2015. – Vol. 128, N 4. – P. 450–454.

129. Ralph, J. A. Adjunctive agents for cervical preparation in second trimester surgical abortion / J. A. Ralph, L. P. Shulman // *Adv. Ther.* – 2019. – Vol. 36, N 6. – P. 1246–1251.

130. Ramesh, S. Misoprostol 1 to 3 h preprocedure vs. overnight osmotic dilators prior to early second-trimester surgical abortion / S. Ramesh, A. Roston, L. Zimmerman [et al.] // *Contraception*. – 2015. – Vol. 92, N 3. – P. 234–240.

131. Raymond, E. G. Efficacy of misoprostol alone for first-trimester medical abortion : A systematic review / E. G. Raymond, M. S. Harrison, M. A. Weaver // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 133, N 1. – P. 137–147.

132. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Best practice in comprehensive abortion care. Best Practice Paper No. 2 June 2015. – London, 2015. – 13 p.

133. Seto, M. T. Second trimester medical abortion in a woman with prior classical caesarean section and a uterine leiomyoma – a case report / M. T. Seto, S. F. Ngu, V. Y. Cheung, T. C. Pun // *Eur J. Contracept Reprod. Health Care*. – 2013. – Vol. 18, N 5. – P. 410–414.

134. Sharma, J. Medical induction for mid trimester abortion : A hospital based descriptive cross-sectional study / J. Sharma, S. Tiwari, M. Pokhrel, L. Lama // *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* – 2020. – Vol. 58, N 230. – P. 794–797.

135. Shaw, K. A. Update on second-trimester surgical abortion / K. A. Shaw, K. Lerma // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 28, N 6. – P. 510–516.

136. Siraneh, Y. Determinants and outcome of safe second trimester medical abortion at Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia / Y. Siraneh, W. Ahadu // *J. Pregnancy.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 4513827.

137. Sonalkar, S. Comparison of complications associated with induction by misoprostol versus dilation and evacuation for second-trimester abortion / S. Sonalkar, S. N. Ogden, L. K. Tran, A. Y. Chen // *Int. J. Gynecol. Obstetrics.* – 2017. – Vol. 138, N 3. – P. 272–275.

138. Song, J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology / J. Song // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2000. – Vol. 55, N 8. – P. 503–510.

139. Soper, J. T. Gestational trophoblastic disease : Current evaluation and management / J. T. Soper // *Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 137, N 2. – P. 355–370.

140. Sørensen, E. C. Failed medical termination of twin pregnancy with mifepristone : A case report / E. C. Sørensen, O. E. Iversen, L. Bjørge // *Contraception.* – 2005. – Vol. 71, N 3. – P. 231–233.

141. Stenman, U. H. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG / U. H. Stenman, A. Tiitinen, H. Alfthan, L. Valmu // *Hum. Reprod. Update.* – 2006. – Vol. 12 (6). – P. 769–784.

142. Tang, O. S. Misoprostol : pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects / O. S. Tang, K. Gemzell-Danielsson, P. C. Ho // *Int. J. Obstet. Gynaecol.* – 2007. – Vol. 99, Suppl. 2. – P. S160–S167.

143. Vintzileos, A. M. Using ultrasound in the clinical management of placental implantation abnormalities / A. M. Vintzileos, C. V. Ananth, J. C. Smulian // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, Suppl 4. – P. S70–S77.

144. Wedisinghe, L. Flexible mifepristone and misoprostol administration interval for first-trimester medical termination / L. Wedisinghe, D. Elsandabesee // *Contraception.* – 2010. – Vol. 81, N 4. – P. 269–274.

145. Whitehouse, K. Medical regimens for abortion at 12 weeks and above : a systematic review and meta-analysis / K. Whitehouse, A. Brant, M. S. Fonhus [et al.] // *Contracept X*. – 2020. – N 2. – P. 100037.

146. WHO. Medical management of abortion. – Geneva : World Health Organization, 2018.

147. Wildschut, H. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy / H. Wildschut, M. I. Both, S. Medema [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – N 1. – CD005216.

148. Wilson, L. C. Cervical preparation for surgical abortion between 12 and 18 weeks of gestation using vaginal misoprostol and Dilapan-S / L. C. Wilson, L. A. Meyn, M. D. Creinin // *Contraception*. – 2011. – Vol. 83, N 6. – P. 511–516.

149. Wyatt, M. A. Standardizing. Second-trimester medical termination : effects on clinical outcomes / M. A. Wyatt, M. C. Tolcher // *Am. J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 35, N 8. – P. 791–795.

150. Yüce, T. Efficacy of second-trimester termination procedure; medical, mechanic, or combine? / T. Yüce, D. Yüksel, E. Kalafat, A. Koç // *Interv. Med. Appl. Sci.* – 2018. – Vol. 10, N 3. – P. 133–136.

151. Zieman, M. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration / M. Zieman, S. K. Fong, N. L. Benowitz [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol 90, N 1. – P. 88–92.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Медикаментозное прерывание беременности при врожденных пороках развития плода во втором триместре осуществлялось согласно следующей действующей законодательной и нормативно-правовой базе:

- Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации»;
- Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств» (в ред. федеральных законов от 02.07.2010 г. № 192-ФЗ, 11.10.2010 г. № 271-ФЗ, 29.11.2010 г. № 313-ФЗ);
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология"» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий);
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации 20 октября 2020 г. № 1130н. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология"»;
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 3 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011 г. № 1661н;
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» с изменениями и дополнениями от 2 декабря 2013 г. (зарегистрирован в Минюсте России, регистрационный № 24516 от 9 июня 2012 г.);
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1177н «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств,

форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства»;

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 июля 2019 г. № 538н «О внесении изменений в порядок дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1177н»;

- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 апреля 2016 г. № 216н «Об утверждении формы информированного добровольного согласия на проведение искусственного прерывания беременности по желанию женщины»;

- Клинические рекомендации РФ от 4 декабря 2018 г. «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалии развития плода».