

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

**РУБИНА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**

**СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
С ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор Давыдов Александр Ильгизирович

**Москва - 2019**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (Обзор литературы)</b> .....	10
<b>Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных .....	38
2.1. Методы исследования .....	42
<b>Глава 3. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ</b>	
3.1. Клиническая характеристика больных с трубной беременностью .....	47
3.2. Клинические аспекты применения трансвагинальной эхографии при трубной беременности .....	54
3.3. Клиническое значение тестирования сывороточного хорионического гонадотропина в качестве маркера внематочной беременности .....	68
3.4. Принципы обследования больных с подозрением на внематочную беременность в современных условиях .....	73
3.5. Эндохирургическое лечение больных с трубной беременностью .....	78
<b>Глава 4. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВНЕТУБУЛЯРНЫМИ ФОРМАМИ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	85
4.1. Клиническая характеристика больных с внематочной эктопической беременностью .....	87

4.2. Шеечная беременность: диагностика, методология и отдаленные результаты эндохирургического лечения .....	89
4.3. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения: принципы органосберегающего хирургического лечения .....	107
4.4. Роль оперативной гистероскопии в лечении больных с интерстициальной трубной беременностью .....	120
4.5. Диагностика и лечение яичниковой беременности .....	123
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>126</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>128</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>130</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>131</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Внематочная (эктопическая) беременность исследуется в течение нескольких столетий, однако ее медико-социальная значимость по-прежнему остается в центре внимания современного здравоохранения. Причины неугасаемой актуальности эктопической беременности заключаются как в неуклонном росте частоты этого грозного осложнения беременности, так и в прямой взаимосвязи с материнской смертностью (Адамян Л.В., 2017; Стрижаков А.Н., 2017). Летальный исход от внематочной беременности обусловлен геморрагическим шоком вследствие разрыва плодместилища, встречающегося, как правило, при внутубулярных формах эктопической nidации трофобласта, а также его локализации в интерстициальном отделе маточной трубы (Адамян Л.В. и др., 2012; 2015; Давыдов А.И. и др., 2014; 2016; 2018; Краснова И.А. и др., 2017).

Ранее были предложены многочисленные подходы к диагностике и лечению внематочной беременности, разработаны и систематизированы различные алгоритмы, направленные на оптимизацию тактики ведения пациенток с подозрением на эктопическую nidацию трофобласта (Адамян Л.В. и др., 2012; 2017; Манухин И.Б. и др., 2018; Стрижаков А.Н. и др., 2000; 2001; Стрижаков А.Н., 2017). Однако появление новых данных и технологий диктует необходимость пересмотра и/или усовершенствования целого ряда известных положений. В частности, это касается некоторых экстраубулярных форм внематочной беременности, особенно шеечной беременности и беременности в рубце на матке после кесарева сечения, а также интерстициальной трубной беременности, органосберегающее лечение которых в последние годы ассоциируется с оперативной гистероскопией (Давыдов А.И. и др., 2016; 2019; Козаченко А.В. и др., 2017; Рубина Е.В. и др., 2016; Grindler N.M. et al., 2016; Procas Ramon B. et al., 2019).

**Цель исследования:** усовершенствовать и модифицировать известные системы обследования пациенток с различными формами внематочной беременности, что позволит оптимизировать диагностику эктопической беременности и тактику лечения этих больных с учетом возможностей современных медицинских технологий.

**Задачи исследования:**

1. Обосновать применение комплексного ультразвукового исследования (режим серой шкалы + доплерография + эластография) для диагностики внематочной беременности и определить его прогностическую ценность.

2. Ретроспективно изучить динамику сывороточного ХГЧ при трубной беременности за менее чем 24 часовой интервал и сравнить показатели этого гормона с таковыми при физиологической беременности, что позволит ускорить принятие решений в условиях стационара.

3. Установить роль и клиническое значение высокочувствительного энергетического доплера в оценке глубины прорастания ворсин хориона в миометрий при шеечной локализации эктопического трофобласта.

4. Усовершенствовать методику и аргументировать условия для применения оперативной гистероскопии у больных с шеечной беременностью, а также разработать действующие меры профилактики патологической интраоперационной кровопотери.

5. Обосновать дифференцированный подход (абдоминальная метропластика или внутриматочная хирургия) к выбору метода лечения пациенток с беременностью в рубце на матке после кесарева сечения в зависимости от срока гестации и степени инвазии эктопического трофобласта.

6. Определить условия и противопоказания для гистероскопического лечения больных с интерстициальной (угловой) беременностью с целью минимизации хирургической травмы и улучшения последующих репродуктивных исходов.

### **Научная новизна**

Впервые доработаны и усовершенствованы система обследования и тактика лечения пациенток с различными формами внематочной беременности, основанная на применении современных высокоэффективных технологий – комплексной трансвагинальной эхографии, включающей режим серой шкалы в 2D/3D измерениях, высокочувствительный энергетический доплер, соноэластографию; тестирование сывороточного ХГЧ; оперативную гистероскопию и оперативную лапароскопию. Изучена эффективность и прогностическая ценность комплексной трансвагинальной эхографии при различных формах эктопической имплантации трофобласта. Выделены вариации цифровых значений сывороточного ХГЧ при трубной беременности за 18-20 часовой период. Разработаны принципиально новые подходы к лечению больных шейной беременностью с использованием современных возможностей оперативной гистероскопии. С научных позиций обоснован выбор хирургического лечения больных с беременностью в рубце на матке после кесарева сечения, а также интерстициальной трубной беременностью.

### **Практическая значимость**

Разработана и предложена для внедрения в практику система обследования и дифференцированная тактика лечения пациенток с редкими (внетубулярными) формами внематочной беременности в зависимости от исходной клинической ситуации, срока гестации и особенностей имплантации эктопического трофобласта. Доказана практическая роль высокочувствительного энергетического доплера в диагностике и выборе метода лечения шейной беременности. Сформулированы методы профилактики патологической интраоперационной кровопотери при использовании оперативной гистероскопии у больных шейной беременностью. Обоснованы абсолютные и относительные противопоказания к оперативной лапароскопии при трубной беременности. Предложена методика

внутриматочного эндохирургического лечения больных с интерстициальной трубной беременностью.

### **Практическое применение результатов работы**

Результаты исследования, практические рекомендации используются в работе поликлиник, перинатального центра и гинекологического отделения ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ. Материалы исследования применяются в учебном процессе в виде лекций и практических занятий для студентов, клинических ординаторов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, выполнено более 70% диагностических манипуляций, включая ультразвуковые и эндоскопические методы. Автором обоснована система комплексной диагностики и дифференцированного лечения больных с различными формами внематочной беременности. Автор выполнил статистический анализ работы, описал полученные результаты, сформулировал выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту.

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

1. При подозрении на внематочную беременность нецелесообразно изучать результаты ультразвукового сканирования вне связи с клиникой заболевания и показателями уровней сывороточного ХГЧ. Трансвагинальную эхографию следует рассматривать непосредственно не как метод диагностики внематочной беременности, а как метод, позволяющий либо обосновать показания к хирургическому вмешательству, либо определить дальнейший диагностический поиск. Применение комплексной ультрасонографии в дополнении к клиническому исследованию и тестированию сывороточного

ХГЧ позволяет в 55,2% наблюдений окончательно установить диагноз и, тем самым, завершить диагностический поиск.

2. Абсолютным противопоказанием к оперативной лапароскопии при трубной беременности является массивная кровопотеря (замена одного ОЦК в течение 24 часов; потеря более 50% ОЦК в течение 3 часов; кровотечение более 150 мл/мин и др.). Ряд других ситуаций (многократные вмешательства на органах брюшной полости, осложненное течение предшествующих послеоперационных периодов, недостаточная квалификация хирурга и др.) можно отнести к относительным противопоказаниям.

3. При решении вопроса о возможности применения оперативной гистероскопии для лечения больных шеечной беременностью необходимо оценить глубину прорастания ворсин эктопического хориона в миометрий. Для этого необходимо использовать высокочувствительный энергетический доплер, который позволяет обнаружить патологические цветовые локусы в толще мышечной ткани шейки матки, связанных общим кровотоком с эктопическим трофобластом и, тем самым, оценить насколько глубоко сосуды трофобласта проникают в толщу мышцы шейки матки.

### **Апробация материалов диссертации**

Материалы и результаты исследований представлены и доложены на X Юбилейном Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2016), XXIX Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2016), XXX Юбилейном Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2017), XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018).

Апробация диссертации состоялась на научной конференции сотрудников кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической



медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

Научные положения диссертации соответствует формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Дифференцированный подход к выбору метода лечения больных внематочной беременностью позволяет минимизировать хирургическую травму и улучшить последующие репродуктивные исходы. Важной областью исследования следует считать оптимизацию диагностики и тактики лечения пациенток с внематочными формами эктопической беременности.

### **Публикация материалов исследования**

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 6 – в журнале, включенном в перечень ведущих периодических изданий ВАК и международную базу данных Scopus (Q3), 5 – в виде тезисов докладов на международных конгрессах.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики обследованных больных и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения отдельно по трубной беременности и экстраматочным формам эктопической беременности трофобласта. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 39 рисунками.

## **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (Обзор литературы)**

На протяжении многих лет внематочная беременность представляет собой одну из важных проблем акушерства и гинекологии. Несмотря на достигнутый прогресс в диагностике этой патологии ее частота имеет стойкую тенденцию к росту во всем мире, достигая 1,3-2,6% среди всех беременностей (Crochet J.R. et al., 2013; Mikolajczyk R.T. et al., 2013; Stremick J.K. et al., 2019). В структуре острых гинекологических заболеваний внематочная беременность стабильно занимает второе место (Фролова О.Г. и др., 2016).

Каждый случай внематочной беременности представляет не только опасность для здоровья женщины, но и чреват неблагоприятными отдаленными последствиями. У 36-80% женщин эктопическая nidация трофобласта приводит к развитию вторичного бесплодия, а частота повторной внематочной беременности достигает 20-30%. Следует отметить сравнительно высокую летальность от внематочной беременности, которая составляет 5,8-8% среди причин материнской смертности (Стрижаков А.Н. и др., 2001; Стрижаков А.Н., 2017; Lisonkova S., 2019).

**Классификация** внематочной беременности за многие годы не претерпела существенных изменений и полностью отражена в Международном классификаторе болезней 11-го пересмотра (МКБ-11, который Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала в июне 2018 г.):

- JA01.0 Абдоминальная (брюшная) беременность;
- JA01.1 Трубная беременность;
- JA01.2 Яичниковая беременность;
- JA01.Y Другие уточненные формы внематочной беременности;
- JA01.Z Другие формы внематочной беременности, неуточненные.

Маточные трубы являются доминирующей областью эктопического прикрепления плодного яйца, составляя 97-98% от всех наблюдений внематочных беременностей (Kirk E. et al., 2014; Stremick J.K. et al., 2019). При этом наиболее распространенной является расположение эктопической беременности в ампулярном отделе маточной трубы (70%).

Частота других (редких) форм внематочной беременности распределяется следующим образом: яичниковая – 0,4-1,3%, шейная – 0,1-0,4%, брюшная – 0,1%, интралигаментарная – 0,1% (Baffoe P., 2011; Garcia de Torre J.I., 2015;). С увеличением частоты кесарева сечения возросла роль беременности в рубце на матке - 6,1% среди всех женщин с внематочной беременностью, у которых в анамнезе имело место абдоминальное родоразрешение (Gonzalez N. et al., 2017; Kim S.Y. et al., 2018; Klimek M. et al., 2017; Seow K.M. et al., 2004; Thurman R. et al., 2015; Qiu J. et al., 2019). Также возможно развитие гетеротопической беременности, встречаемость которой в естественном цикле не превышает соотношения 1:30000 беременностей, а при использовании вспомогательных репродуктивных технологий достигает 1:500 беременностей (Dendas W. et al., 2017; Punhani R. et al., 2016; Talbot K. et al., 2011; Wu Z. et al., 2018). Справедливо отметить, что сегодня перенос двух и более эмбрионов в программе ЭКО не рекомендуется и используется крайне редко.

**Этиопатогенез.** В литературе описываются многочисленные факторы, имеющие место в развитии внематочной беременности. Основными из них являются: воспалительные заболевания органов малого таза, оперативные вмешательства на маточных трубах, бесплодие в анамнезе, длительное использование внутриматочной контрацепции, спаечный процесс в полости малого таза после хирургических вмешательств, курение, возраст. При этом основу патогенеза составляет нарушение транспорта оплодотворенной яйцеклетки, что в результате приводит к ее патологической фиксации (Стрижаков А.Н., 2017).

Главным этиологическим фактором внематочной беременности являются перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза. На их долю приходится около 50% от всех случаев заболевания. Риск развития внематочной беременности возрастает в 4 раза после перенесенного сальпингита и в 3 раза вследствие патологии маточных труб (NICE, 2012; Noenderboom V.M. et al., 2019). К значительному увеличению воспалительных заболеваний у 38-44 % женщин приводят аборт в анамнезе (Довлетханова Э.Р., 2013).

Риск развития эктопической беременности в результате перенесенных реконструктивно-пластических операций на маточных трубах по данным литературы составляет от 5,9% до 27% (Schippert C. et al., 2012).

Широкое использование в качестве способа лечения бесплодия вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) также увеличивает частоту редких и потенциально опасных эктопических имплантаций (Faschingbauer F. et al., 2011, Malak M., 2011, Rombauts L., 2015). По результатам ряда исследований эктопическая беременность после использования ВРТ может достигать 1,6-8,6% (Perkins К.М, 2015, Refaat В., 2015). Существуют некоторые специфические факторы риска внематочной беременности после ВРТ: снижение сократительной активности маточных труб в результате повышенного уровня прогестерона, «гипервазкулярные» яичники вследствие их гиперстимуляции и пункции фолликулов, снижение толщины эндометрия, перенос эмбрионов глубоко в дно матки, большое количество переносимых эмбрионов, перенос свежих эмбрионов.

Значительную роль в патогенезе внематочной беременности играют нарушения процессов апоптоза, происходящие при имплантации цитотрофобласта и формировании децидуального эпителия в маточной стенке. Регулятором апоптоза является один из генов – bcl-2. Установлено, что трубная беременность сопровождается значительным увеличением уровня bcl-2 в синцитиотрофобласте (Чернова И.С., 2011).

Также в литературе имеются данные о роли сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в развитии эктопической nidации трофобласта. СЭФР – мощный ангиогенный фактор, который выступает в качестве модулятора сосудистого роста и проницаемости в эндометрии, децидуальной оболочке и трофобласте. Указанные процессы непосредственно связаны с нормальной имплантацией и плацентацией.

Ряд исследований установили изменения уровня иммунокомпетентных клеток, выявляемых в децидуальной ткани при внематочной беременности. Так отмечается увеличение СВЗ+, СВ68+, отсутствие СВ56+, изменения соотношения лимфоцитов.

Немаловажная роль в цитотрофобластической инвазии отводится матриксным металлопротеиназам (ММП) и их ингибиторам (ТИМР-1). При этом продукция ММП связана с инвазивной активностью клеток цитотрофобласта. Эктопическая nidация трофобласта коррелирует с изменениями экспрессии ММП 1,2 и 9 типов (Адамян Л.В. и др., 2010).

*Диагностика.* Диагностике внематочной беременности посвящено большое количество публикаций как у нас в стране, так и за ее пределами. Сегодня сформировался достаточно четкий алгоритм обследования женщин при подозрении на внематочную беременность (Давыдов А.И. и др., 2015; Рубина Е.В. и др., 2018). Основными звеньями этого алгоритма в дополнении к клиническому исследованию являются высокочастотная трансвагинальная эхография, в том числе в режимах многомерного сканирования (3D/4D), количественное определение  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови, диагностическая видеолапароскопия (Rodrigues S.P., 2012). В определенных ситуациях возможно применение гистероскопии с биопсией эндометрия, «визуального» кульдоцентеза (Давыдов А.И. и др., 2016).

Проблеме *ультразвуковой диагностики* внематочной беременности посвящено большое количество публикаций во всем мире, и сегодня не вызывает сомнений, что эхография представляет наиболее безвредный и вместе

с тем высокоинформативный метод диагностики внематочной беременности. Безусловный приоритет в этом принадлежит трансвагинальному методу. По мнению А.И. Давыдова и др. (2015) преимущества трансвагинальной сонографии заключаются в следующем:

- 1) не требуется специальной подготовки пациенток;
- 2) ультразвуковое исследование можно сочетать непосредственно с гинекологическим осмотром, что способствует получению дополнительной информации;
- 3) высокая разрешающая способность трансвагинальных датчиков с переменной частотой волновых колебаний (5-8 МГц) обеспечивает идентификацию патологического расширения маточных труб начиная с 7-10 мм;
- 4) применение трансвагинального сканирования дает возможность не только обнаружить даже минимальное количество «свободной» жидкости в брюшной полости, но и выполнить ее прицельную и безопасную аспирацию (так называемый «визуальный» кульдоцентез) (Давыдов А.И. и др., 2011; 2015).

Сегодня многие авторы считают, что в практической гинекологии использование ультразвуковых сканеров экспертного класса подняло трансвагинальную эхографию на уровень, сопоставимый с магнитно-резонансной томографией (Давыдов А.И. и др., 2015; McCurdy R.J. et al., 2019; Sadek S.M. et al., 2018). Действительно, аппараты экспертного класса обладают возможностью мультиплоскостного моделирования ультразвукового изображения в реальном времени – так называемая 4D-сонография. Более того, за последние годы разработаны и внедрены практику различные аппаратные и программные технологии, такие как: сверхвысокочастотные эндовагинальные датчики (до 13 МГц), матричные датчики, компьютерные программы для устранения зернистости изображения, артефактов, подавления спекл-шумов и др. В профессиональной среде специалистов по ультразвуковой диагностике

сформировался термин «ультразвук высокого разрешения» (high resolution ultrasound). Все это в совокупности «отодвинуло» диагностическую ценность МРТ в повседневной практике врача акушера-гинеколога (Guerriero S. et al., 2018; Sakala M.D. et al., 2018).

Безусловно, как наиболее частой локализации эктопического трофобласта оценке маточных труб при подозрении на внематочную беременность отводится особое значение. Не вызывает сомнений, что наиболее точным акустическим критерием трубной беременности (и внематочной беременности в целом) является обнаружение в проекции придатков матки изолированно от яичника плодного яйца с живым эмбрионом – прогрессирующая трубная беременность, размеры и форму которой определяют локализация трофобласта и срок гестации. Однако многие авторы (Давыдов А.И. и др., 2015; Стрижаков А.Н., 2017; Cheng L.Y. et al., 2015; Goldman K.N. et al., 2015) подчеркивают, что частота обнаружения ненарушенной внематочной беременности сравнительно редка (3-8%), что обусловлено, как правило, ранним прерыванием эктопической беременности, а также сложностью идентификации внематочного трофобласта на ранних этапах его развития (Стрижаков А.Н. и Давыдов А.И., 2006).

Ультразвуковая картина нарушенной трубной беременности отличается выраженным многообразием и зависит от ряда факторов, а именно:

- 1) срока гестации;
- 2) имплантации бластоцисты в различных отделах маточной трубы;
- 3) особенностями прерывания беременности – трубный аборт, разрыв трубы, наличие/отсутствие перитубарной гематомы и ее величина;
- 4) объем и структура «свободной» жидкости в углублениях малого таза и др. (Стрижаков А.Н., 2017).

А.И. Давыдов и др. (2015) на основании данных литературы и результатов собственных исследований сформулировали основные принципы ультразвуковой диагностики трубной беременности:

- 1) обнаружение в проекции придатков матки внеяичникового новообразования с повышенной акустической плотностью и неоднородным уровнем звукопроводимости;
- 2) появление в углублениях малого таза «свободной» жидкости, акустическая структура которой характеризуется однородной дисперсностью (равномерно расположенная внутренняя взвесь);
- 3) увеличение матки при отсутствии органических изменений миометрия или маточной беременности;
- 4) утолщение срединного маточного эха без признаков дифференциации децидуального эндометрия.

При этом авторы подчеркивают, что главным ультразвуковым критерием трубной беременности следует считать обнаружение «подозрительных» новообразований в проекции маточных труб (Давыдов А.И. и др., 2015). Данный постулат нашел свое подтверждение в мета-анализе A. Richardson et al. (2015), проведенного с целью оценки диагностической значимости различных маркеров ультразвуковой диагностики внематочной беременности: отсутствие плодного яйца в полости матки – чувствительность 81,1%, специфичность 79,5%; ложное плодное яйцо – 5,5 и 94,2%, неоднородные «массы» – 63,5 и 91,4%; «свободная» жидкость – 47,2 и 92,3% соответственно.

Интерстициальная беременность (беременность в интерстициальном отделе маточной трубы) с точки зрения анатомии органов малого таза является одним из вариантов трубной беременности. Однако на ранних сроках ее формирования плодное яйцо со всех сторон окружено миометрием, который по мере роста плодместилища истончается и при нарушении целостности (разрыв) сопровождается патологической кровопотерей. Именно интерстициальная локализация трофобласта является главной причиной материнской смертности от внематочной беременности: при интерстициальной беременности частота летальных исходов достигает 2–2,5%, что в 15 раз выше, чем при «неинтерстициальной» трубной локализации плодного яйца



(Стрижаков А.Н., 2017; Taran F.A. et al., 2015). Поэтому ранняя диагностика интерстициальной беременности имеет особое значение. По мнению А.И. Давыдова и др. (2015) ее ультразвуковыми признаками являются:

- 1) отсутствие плодного яйца в основной части полости матки;
- 2) появление эхогенной линии между внутренней поверхностью полости матки и плодным яйцом, длиной около 10 мм, отражающей интерстициальный отдел маточной трубы;
- 3) плодное яйцо, окруженное тонким слоем миометрия;
- 4) плодное яйцо визуализируется в проекции одного из трубных углов матки, деформируя ее внешние контуры (Давыдов А.И. и др., 2011; 2016).

Возможно, среди всех редких форм эктопической nidации трофобласта наибольшее практическое значение отводится шеечной беременности. Во-первых, шеечная беременность является наиболее частой эктопической локализацией плодного яйца после ЭКО. Во-вторых, в тяжелых клинических ситуациях шеечной беременности производится гистерэктомия (Стрижаков А.Н., 2017).

Проблеме эхографической диагностики шеечной беременности посвящено большое количество публикаций как у нас в стране, так и за ее пределами (Адамян Л.В. и др., 2012; 2017; Давыдов А.И. и др., 2014; 2015; Pantelis A. et al., 2013; Samal S.K. et Rathod S., 2015). В течение последних лет разработана концепция ультразвуковой диагностики данной патологии, основанная на следующих принципах:

- 1) шеечную беременность необходимо дифференцировать с неполным самопроизвольным абортом, когда плодное яйцо вместе с эмбрионом «спустилось» в шеечный канал;
- 2) по степени значимости ультразвуковые маркеры шеечной беременности условно можно разделить на прямые и косвенные;

3) прямыми акустическими признаками шеечной беременности считаются:

- обнаружение плодного яйца и хориона в резко расширенном канале шейки матки в сочетании с такими дополнительными признаками, как: закрытый внутренний зев и отрицательный симптом «скольжения» плодного яйца;
- симптом «скольжения» основан на идентификации подвижности плодного яйца в шеечном канале; при надавливании на шейку матки трансвагинальным датчиком эктопическое плодное яйцо не смещается по отношению к стенкам цервикального канала, напротив, изолированная подвижность плодного яйца свидетельствует в пользу неполного выкидыша маточной беременности (Давыдов А.И. и др., 2015);
- идентификация цветковых локусов за пределами трофобласта (в толще мышцы шейки матки), интимно связанных с цветовой картиной хориона при использовании режима энергетического доплера;
- при абдоминальном сканировании матка по форме напоминает песочные часы (Адамян Л.В. и др., 2017; Давыдов А.И. и др., 2015);

4) косвенные сонографические признаки шеечной беременности не отличаются от других описанных ранее общих критериев внематочной беременности.

Среди других редких форм внематочной беременности внимание заслуживает яичниковая беременность. Удельная частота этой формы варьирует в пределах 0,4–1,3%, а ее отношение к родам составляет 1:7000 (Стрижаков А.Н. и др., 2016; Краснова И.А. и др., 2017; Birge O. et al., 2015).

В настоящее время выделяют две формы яичниковой беременности:

1. интрафолликулярную (первичная) – оплодотворение зрелой яйцеклетки происходит непосредственно в овулировавшем фолликуле;

2. овариальную или эпсофоральную (вторичная) – плодное яйцо имплантируется на поверхности яичника (как возможный исход полного трубного аборта).

Яичниковая беременность прерывается преимущественно в ранние сроки (происходит разрыв капсулы плодместилища) и нередко сопровождается теми же клиническими симптомами, что и нарушенная трубная беременность. При ультразвуковом сканировании диагностика нарушенной яичниковой беременности вызывает значительные трудности вследствие невозможности дифференциации плодместилища и желтого тела (более того, в типичных ситуациях желтое тело и беременность локализуются в одном яичнике, следовательно, отсутствует «симптом раздвигания»). Достоверна только прогрессирующая яичниковая беременность, когда в проекции яичника визуализируется плодное яйцо с эмбрионом, у которого регистрируются признаки жизнедеятельности – сердечная деятельность и двигательная активность (Давыдов А.И. и др., 2015; Стрижаков А.Н., 2017). Однако прогрессирующая яичниковая беременность – еще более редкое состояние, чем яичниковая беременность в целом (Давыдов А.И. и др., 2010; Стрижаков А.Н. и др., 2001).

В публикациях последних лет представлены результаты ультразвуковой доплерографии при внематочной беременности (Давыдов А.И. и др., 2014; 2015; Краснова И.А. и др., 2016; Соломатина А.А. и др., 2015). Цель доплеровского исследования – провести дифференциальную диагностику между яичниковой беременностью и желтым телом, шеечной беременностью и неполным самопроизвольным абортom, маточной и интрамуральной беременностью и др. В настоящее время существует несколько методов доплеровской эхографии:

- Непрерывноволновой доплер (Continuous wave Doppler).

Областью применения непрерывноволнового доплера является получение количественных характеристик кровотока в периферических сосудах

и при исследовании атриовентрикулярного и аортального кровотока. Данный метод обладает высокой чувствительностью и позволяет с помощью количественных характеристик оценивать кровоток в сосудах с высокой скоростью потока. Ограничения постоянно-волнового доплера заключаются в том, что с его помощью регистрируются только суммарные спектральные характеристики во всем диапазоне глубин – т.е. отсутствует изолированная оценка участка сканирования по глубине.

- Импульсно-волновой доплер (Pulse wave Doppler).

Импульсно-волновой доплер позволяет получить информацию о скорости кровотока по измерению периодической последовательности импульсов (пачки импульсов). Он также применяется для количественной оценки кровотока, но в отличие от непрерывно-волнового доплера при использовании импульсного доплера возможно выделение контрольного объема исследования, что позволяет оценивать кровоток на малых участках. Изменение глубины положения контрольного объема возможно путем изменения частоты повторения импульсных сигналов. Так для увеличения глубины контрольного объема необходимо снизить частоту повторения импульсов. Применение высокочастотной импульсной доплерометрии осложняется возможным искажением получаемого спектра скоростей, т.е. появлением aliasing эффекта (ложные изображения спектра).

- Цветной доплер или цветное доплеровское картирование (Color flow Doppler).

Цветное доплеровское картирование (ЦДК) представляет собой качественную оценку исследуемого кровотока. Принцип ЦДК основывается на кодировании цветом сдвига частоты доплеровского сигнала. В зависимости от направления средней скорости кровотока в сосуде изображение окрашивается в красные или синие цвета. Так скорость прямого кровотока отражается красным цветом, а обратному кровотоку соответствует синий цвет. Турбулентный поток изображается сине-желтыми оттенками.

Режим ЦДК позволяет визуализировать двухмерное изображение кровотока в большой области, при этом отображает информацию о направлении, средней скорости кровотока и его ширине в каждом отдельном анализируемом элементе изображения. Также немаловажным достоинством ЦДК является способность оценки морфологического состояния сосудов. Недостатком ЦДК, как и режимов спектрального доплера, является невозможность исключить появление искажений спектрального изображения скоростей кровотока.

- Энергетический доплер (Power Doppler).

Энергетический доплер обладает высокой чувствительностью к кровотоку и применяется для его качественной оценки при исследовании мелких сосудов. При этом энергетический доплер отображает двухмерное изображение сосуда, но не дает данных о средней скорости потока крови, а только диагностирует факт наличия кровотока. Интенсивность эхо-сигналов (амплитуда), отраженных движущимися элементами в сосуде, отображается оттенками оранжевого цвета, при этом большая скорость кровотока картируется более яркими оттенками. Трехмерное доплеровское картирование и трехмерная энергетическая доплерометрия позволяют получать более полное представление о пространственном расположении, форме сосудов и характере кровотока (Никитин Ю.М. и Труханов А.И., 2004; Садовников В.И., 2018).

Данные о диагностической ценности ЦДК при внематочной беременности противоречивы. Так, по данным Г.М. Савельевой и др. (2015) использование углнезависимых индексов импульсной доплерометрии позволяет дифференцировать нарушенную маточную и эктопическую беременности: индекс резистентности (ИР) в базальных и спиральных сосудах менее 0,6 в 97% наблюдений свидетельствует в пользу маточной локализации трофобласта. В работе Т.Ю. Шишкиной (2018) указывается, что доплерометрия в бассейне маточных артерий является лишь дополняющим

методом диагностики трубной беременности. Единственным перспективным показателем автор считает определение пульсационного индекса (ПИ) на уровне базальных артерий. Его чувствительность в диагностике трубной беременности составляет 75,0% (95% ДИ 50-90), специфичность – 70,0% (95% ДИ 48-86).

По мнению А.И. Давыдова и др. (2015) диагностические возможности ЦДК при внематочной беременности ограничены и способствует решению сугубо специфичных задач, а именно:

- 1) обнаружению кровотока эктопического трофобласта в частности при шеечной беременности, когда диагноз дифференцируется между внематочной беременностью и неполным самопроизвольным абортom или при трубном аборте и другими патологическими состояниями, симулирующими эхографическую картину нарушенной трубной беременности (кровоизлияние в «отшнурованную» кисту яичника, воспалительный процесс, перекрут жирового подвеса и др.);
- 2) регистрации внутрисердечного кровотока у эмбриона при прогрессирующей трубной беременности малого срока гестации.

При этом авторы подчеркивают, что среди всех методов ЦДК только качественная оценка кровотока с помощью высокочувствительного энергетического доплера может быть использована в клинической практике.

Действительно, несмотря на определенные работы по данной проблеме, использование количественных характеристик доплеровского сигнала так и не получило признания в практическом здравоохранении (Стрижаков А.Н., 2017; Chen Z.Y. et al., 2012). Т.Ю. Шишкина (2018) придерживается мнения, согласно которому ЦДК не имеет самостоятельного значения при внематочной беременности и может быть использовано как дополнение к В-режиму.

В современной литературе дискутируется клиническое значение сравнительно нового метода ультразвуковой диагностики – соноэластографии (СЭГ). Термин «эластография» используется для обозначения методов

дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых диагностических сканеров или магнитно-резонансных томографов (Воронцова Н.А. и др., 2014; и др., 2012; Гажонова В.Е. и др., 2012; Диомидова В.Н. и др., 2016; 2018). Принцип этих методов основан на классической ручной пальпации, поэтому СЭГ еще именуют «ультразвуковой пальпацией». Однако в отличие от рутинной пальпации СЭГ позволяет объективно оценить жесткость тканей с высокой точностью на различной глубине (Fruscalzo A. et al., 2016). Первые публикации по применению СЭГ в акушерстве и гинекологии были посвящены оценке состояния шейки матки во время беременности – тонус шейки матки, ее способность сжиматься и разжиматься в ответ на упругую деформацию (Briggs V.N. et al., 2015). В дальнейшем с помощью СЭГ изучалась различная патология матки и яичников (Диомидова В.Н. и др., 2016; 2018).

В последнее время внимание специалистов, изучающих возможности СЭГ, направлено на улучшение диагностики трубной беременности. Морфологическими исследованиями установлено, что хориальная ткань и ткани плодного яйца отличаются по плотности (точнее жесткости) от неизменной ткани маточных труб, связочного аппарата матки, окружающих структур малого таза. Это отличие положено в основу поиска плодного яйца методом СЭГ (Давыдов А.И. и др., 2015). СЭГ позволяет с высокой точностью диагностировать внематочную беременность при умеренном повышении  $\beta$ -ХГЧ, когда визуализация плодного яйца с применением стандартных режимов визуализации еще недоступна (Краснова И.А. и Шишкина Т.Ю., 2018; Xie M. et al., 2018).

Соноэластографическая картина внематочной беременности может быть представлена округлым высокоплотным образованием, располагающимся между маткой и яичником и картирующимся синим цветом в центре, окруженным четким высокоэластичным ободком красного цвета на фоне окружающих его эластичных тканей зеленого цвета. Такая типичная и

устойчивая картина удивительным образом напоминает «голубой глаз» (англ. терм. blue eye) (Давыдов А.И. и др., 2015; Краснова И.А. и Шишкина Т.Ю., 2018; Xie M. et al., 2018).

В работе Н.А. Воронцовой и др. (2014) феномен «голубого глаза» картировался в 2 наблюдениях фибром яичника и в 26 – внематочной беременности, что позволило автору сделать вывод, согласно которому «голубой глаз» – достоверный маркер эктопического плодного яйца.

Т.Ю. Шишкиной (2018) выделено 4 типа эластограмм трубной беременности:

1 тип – жесткое образование синего цвета с фрагментами голубого и двумя ободками по периферии (внутренним голубым и наружным зеленым) соответствует выраженной интратубарной гематоме;

2 тип – кодируется аналогично 1 типу, но с более выраженным наружным ободком; обнаруживается при трубном аборте;

3 тип – маточные трубы отображаются зеленым цветом с желтыми, красными и незначительным количеством синих фрагментов; соответствует макроскопической картине свершившегося трубного аборта с единичными ворсинами хориона в маточной трубе;

4 тип – эктопическое плодное яйцо кодируется синим цветом, другие отделы трубы отображаются как эластичные – прогрессирующая трубная беременность малого срока.

Несмотря на подробное описание эластограмм при внематочной беременности, Т.Ю. Шишкина (2018) в своей диссертационной работе подчеркивает, что СЭГ является лишь дополнением к В-режиму. По данным автора, чувствительность индекса эластичности маточных труб в диагностике трубной беременности на уровне его значения 2,2 составляет 76,9% (95% ДИ 58-89), специфичность 88,9% (95% ДИ 64-98).

По мнению А.И. Давыдова и др. (2015) при эктопической беременности достаточно выполнить качественную интерпретацию эластографического



изображения, что существенно не влияет на длительность ультразвукового исследования и, в то же время, позволяет повысить точность диагностики в сложных клинических ситуациях. Однако необходимо учитывать, что цвет, которым картируются образования с высоким коэффициентом жесткости, может отличаться у разных производителей ультразвуковой аппаратуры. Обозначение более «жестких» образований красным цветом имеет следующее логическое объяснение: цветом «опасности» целесообразно выделять существенные с диагностической точки зрения зоны (Митьков В.В. и др., 2013). На сегодняшний день чаще при использовании компрессионной эластографии для обозначения высокой жесткости используется синий цвет, эластографии сдвиговой волны – красный (Диомидова В.Н. и др., 2018; Тухбатуллин М.Г. и др., 2015).

В настоящее время высокочастотная трансвагинальная эхография является обязательным этапом в комплексе диагностики внематочной беременности. Ее результаты в комплексе с другими данными (клиническое, биохимическое исследования) позволяют обосновать либо дальнейший диагностический поиск, либо сформулировать показания к лечению.

*Биохимические маркеры эктопической беременности.* Важную роль в диагностике внематочной беременности играют сывороточные биохимические маркеры. В качестве возможных биомаркеров внематочной беременности в литературе рассматриваются следующие: маркеры нарушения развития эмбриона и трофобласта, функциональной недостаточности желтого тела, маркеры, продуцируемые при трубной локализации эктопического трофобласта и маркеры системной воспалительной реакции (Давыдов А.И. и Попова В.С., 2011; Хилькевич Е.Г., и др., 2011).

Хорионический гонадотропин (ХГЧ) – специфический гормон беременности, который синтезируется синцитиотрофобластом и появляется в крови и моче только во время беременности и исчезает вскоре после родов. Данный гормон представляет собой гликопротеин, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -

субъединицы.  $\alpha$ -субъединица ХГЧ является полностью тождественной для всех гликопротеинов: лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов, в то время как  $\beta$ -субъединица специфична только для ХГЧ.

Впервые ХГЧ выявляется в крови беременной женщины на 6-7-й день после зачатия, а в моче - на 8-й день. До 10-12 недели беременности ХГЧ влияет на секрецию прогестерона, эстрадиола и эстриола, необходимых для пролонгирования беременности. При этом к 8-9 неделям беременности концентрация гормона достигает своего пика. К концу первого триместра его уровень несколько снижается и во второй половине беременности практически не меняется, составляя около 30000 МЕ/л (Стрижаков А.Н. и др., 2001).

Пороговым значением ХГЧ является 1000-2000 МЕ/л (Surampudi K, 2016). Так с вероятностью 95-100%, при цифрах ХГЧ больше пороговых значений и отсутствии ультразвуковых признаков маточной беременности, может быть установлен диагноз эктопической беременности. При значениях ХГЧ ниже пороговых, необходимо динамическое определение концентрации гормона (Адамян Л.В. и др., 2017; Давыдов А.И. и Клиндухов И.А., 2003; Давыдов А.И. и Попова В.С., 2011).

По данным некоторых авторов, ХГЧ может существовать в интактной и модифицированной форме. При маточной беременности в норме 90% составляет интактная форма ХГЧ, а при эктопической беременности практически весь ХГЧ является интактным. При этом отношение модифицированного ХГЧ к интактному значительно ниже при внематочной беременности, чем при «нормальной» маточной. В основе мочевых экспресс-тестов лежит принцип иммунохроматографических (иммунохимических) методов анализа, основанных на реакции антиген-антитело. Несмотря на то, что данный метод обладает высокой чувствительностью (25-50%) и специфичностью 99,6%, он является качественным, т.е. подтверждает только фактическое наличие или отсутствие беременности в организме и нередко на

ранних сроках беременности может давать ложноотрицательные результаты. Поэтому для более точной постановки диагноза необходимо применение количественного метода определения гормона беременности.

Диагностически значимым в верификации внематочной беременности, по данным многочисленных публикаций, считается динамическое количественное определение  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови. В дифференциальной диагностике эктопической беременности, прогрессирующей маточной и неразвивающейся беременности, имеет значение скорость повышения уровня ХГЧ. Считается, что при физиологической беременности концентрация ХГЧ в сыворотке крови в течение двух суток должна увеличиться не менее чем на 66% (Адамян Л.В. и др., 2017; Давыдов А.И. и Клиндухов И.А., 2003; Давыдов А.И. и Попова В.С., 2011). Однако имеются данные, согласно которым в 23,9% случаев внематочной беременности наблюдается удвоение концентрации ХГЧ в сыворотке крови на ранних сроках эктопической гестации (Surampudi K., 2016). По данным мета-анализа A. Taran et al. (2015) при оценке концентраций ХГЧ пятая часть всех внематочных беременностей может быть схожа с физиологической беременностью, а в 10% – с начавшимся выкидышем.

Также следует учитывать, что ХГЧ может вырабатываться некоторыми опухолями: рак молочной железы, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта, трофобластические опухоли, тератогенные карциномы.

Безусловно, качественное и количественное определение ХГЧ в сыворотке крови, как вспомогательный метод диагностики, в сочетании с оценкой клинической картины, данными объективного осмотра и ультразвуковым исследованием, имеет важное значение в диагностике внематочной беременности и позволяет в кратчайшие сроки установить правильный диагноз (Адамян Л.В. и др., 2017; Давыдов А.И. и Попова В.С., 2011; Стрижаков А.Н., 2017).

Трофобластический  $\beta$ -1-гликопротеин (ТБГ, PSG) является

специфическим белком, который вырабатывается синцитиотрофобластом во время беременности. ТБГ в сыворотке крови выявляется с помощью иммуноферментного анализа спустя 15-20 дней после зачатия. Концентрация ТБГ возрастает с увеличением срока беременности, и к 5 неделе диагностируется у всех женщин (Богданович Р.Н. и др., 2003). В ряде исследований отмечены изменения характера и количества, синтезируемого ТБГ при эктопической беременности, угрозе прерывания маточной беременности. Однако следует учитывать, что изменения в концентрации ТБГ могут быть обусловлены не только беременностью, но и наличием опухоли трофобласта.

В исследовании M.D. Mueller et al. (2004) выявлено наличие неменяющихся низких значений ТБГ при внематочной беременности, при начавшемся выкидыше диагностировалось непрогрессирующее повышение уровня данного гормона, а прогрессирующая маточная беременность характеризовалась его значительным увеличением.

Активин А (гликопротеин, состоящий из двух  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц) также, как и ХГЧ вырабатывается трофобластом во время беременности. В.А. Бурлевым и др. (2012) обследованы 38 женщин с трубной и прогрессирующей маточной беременностью с целью определения значимости уровней активина А в уточнении локализации трофобласта. Авторами установлено, что достоверные изменения концентрации активина А наблюдались после 7 недели гестации и проявлялись в выраженном снижении концентраций активина А при эктопической nidации в сравнении с физиологической беременностью. Однако в работах E. Kirk et al. (2009), J.Warrick et al. (2012) не обнаружены достоверные различия уровней активина А при его однократном определении у пациенток с эктопической и маточной беременностями.

Ингибин А – гликопротеид, синтезируемый во время беременности тканями эмбриона (плода) и плацентой. Регулятором продукции данного белка является желтое тело. В исследовании S. Segal et al. (2008) установлено, что при

внематочной беременности концентрация этого пептида существенно ниже, чем при маточной nidации. В то же время уровни данного гликопротеида у женщин с физиологической беременностью и начавшимся выкидышем существенно не отличались. Авторы считают определение концентрации ингибина А в сыворотке крови надежным маркером эктопической беременности, способствующим ее ранней верификации. По результатам М.Е. Rausch et al. (2011) специфичность тестирования ингибина А в сыворотке крови в качестве маркера внематочной беременности составила 79%, чувствительность – 83%.

А.И. Давыдов и В.С. Попова (2011) придерживаются мнения, согласно которому при прогрессировании беременности уровни ингибина А не коррелируют с локализацией трофобласта. Более того он может повышаться при персистенции желтого тела вне беременности. В связи, с чем авторы считают, что определение этого гликопротеида не имеет самостоятельного значение в дифференциальной диагностике маточной и эктопической беременности. Однако комплексное определение концентраций ХГЧ и ингибина А (уровень пептида менее 60 пг/мл) в сыворотке крови больных с трубной беременностью позволяет уточнить диагноз уже при однократном тестировании гормонов (Давыдов А.И. и Попова В.С., 2011).

В широком спектре биохимических маркеров беременности необходимо отметить также креатинкиназу. Хорошо известно, что этот пептид широко используется для диагностики патологии сердечной и скелетной мускулатуры. Тем не менее, доказана его ценность в качестве предиктора внематочной беременности. М. Asgharnia et al. (2012) изучена продукция креатинкиназы у женщин с трубной, прогрессирующей и прервавшейся маточной беременностью. По результатам проведенного исследования констатировано двукратное увеличение уровней креатинкиназы при трубной беременности по сравнению с ненарушенной маточной беременностью.

Аналогичные результаты приводят А.И. Давыдов и В.С. Попова (2011).

По данным авторов уровень креатинкиназы в сыворотке крови пациенток с трубным абортom находится в пределах 86-240 МЕ/л. В то же время, при прогрессировании трубной беременности содержание данного пептида достоверно не отличалось от показателей у пациенток с физиологической беременностью – 44-57 МЕ/л. Следовательно, при прогрессировании беременности тестирование креатинкиназы не позволяет уточнить локализацию трофобласта. Тем не менее, А.И. Давыдов и В.С. Попова (2011) утверждают, что определение креатинкиназы в сыворотке крови следует признать наиболее ценным дополнительным биологическим маркером трубного аборта; в отличие от ХГЧ для верификации диагноза достаточно однократного определения уровня креатинкиназы.

Другие известные пептиды беременности (в частности, ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А), ингибин А, фактор ранней беременности) не имеют клиническую ценность в качестве самостоятельного маркера эктопической беременности (Попова В.С., 2011).

По мнению подавляющего большинства авторов, *лапароскопия* (видеолапароскопия) является приоритетным методом диагностики внематочной беременности (Адамян Л.В. и др., 2017; Давыдов А.И. и др., 2010; Стрижаков А.Н., 2017; Стрижаков А.Н. и др., 2001). Данный метод позволяет определить локализацию эктопической беременности, объем кровопотери, выраженность спаечного процесса и оценить состояние органов малого таза.

Однако некоторые авторы говорят о неоднозначных данных лапароскопии, так в 3-4% случаев диагностика внематочной беременности не представляется возможным ввиду малых размеров плодного яйца и выраженного спаечного процесса в малом тазу (Дивакова Т.С. и др., 2007; Condic M.L. et al., 2018; Ranji G.G. et al., 2018). Ошибки диагностической лапароскопии зачастую связаны с ее проведением на ранних сроках беременности, когда визуально не видны патологические изменения.

Более того, лапароскопия – хирургический метод, связанный с

осложнениями различной тяжести, начиная от сравнительно легких (подкожная эмфизема) и заканчивая грозными (повреждение крупных сосудов и внутренних органов, газовая эмболия). Также следует учитывать осложнения, связанные с проведением анестезиологического пособия. Поэтому не лишена оснований точка зрения А.И. Давыдов и др. (2010), А.Н. Стрижакова (2017), что при внематочной беременности диагностическая лапароскопия должна проводиться на завершающих этапах, когда данные неинвазивных исследований (клинические, биохимические, ультразвуковые) не позволяют установить окончательный диагноз.

*Биопсия эндометрия* (лечебно-диагностическое выскабливание слизистой тела матки), как таковая, не является методом верификации внематочной беременности. Однако при ее проведении по поводу неполного самопроизвольного выкидыша могут быть получены результаты, указывающие на эктопическую локализацию трофобласта, а именно:

1. отсутствие ворсин хориона;
2. клубки спиральных артерий;
3. феномен Ариас-Стеллы (набухшие атипичные клетки эндометрия с вакуолизацией протоплазмы, гиперхромазией);
4. «светлые железы» Овербека (эпителиальные клетки желез со светлой вакуолизированной «пенистой» цитоплазмой и крупными ядрами, встречающимися при третьей стадии обратного развития эндометрия) (Стрижаков А.Н. и др., 2001).

Справедливо отметить, что сегодня эти данные имеют невысокую клиническую значимость, так как тестирование ХГЧ в сыворотке крови до и после инструментального вмешательства в полости матки позволяет либо подтвердить диагноз неполного выкидыша (снижение уровня пептида), либо обосновать показания к диагностической лапароскопии (отсутствие вариаций или увеличение концентрации гормона) (Стрижаков А.Н., 2017).

*Лечение больных с внематочной беременностью.* Как известно,

правительство РФ одобрило поправки к 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья», наделяющие клинические рекомендации статусом «обязательных к исполнению». Поэтому при выборе тактики лечения больных с внематочной беременностью необходимо, прежде всего, руководствоваться протоколом лечения МЗ РФ.

В клиническом протоколе «Внематочная (эктопическая) беременность» МЗ РФ (Адамян Л.В. и др., 2017) в отношении лечения внематочной беременности приводится следующее:

- 1) хирургическое лечение – основной метод лечения при любой форме нарушенной внематочной беременности, а также при прогрессирующей абдоминальной, яичниковой беременности, при эктопической беременности в интерстициальном отделе маточной трубы и рудиментарном роге матки;
- 2) консервативное – медикаментозная терапия метотрексатом или метотрексатом в сочетании с фолиевой кислотой. ... В Российской Федерации инструкцией по применению метотрексата не предусмотрены показания и схемы лечения внематочной беременности, в связи с чем, его использование может рассматриваться лишь как альтернатива органосохраняющей операции ... после решения этического комитета только в гинекологических стационарах медицинских организаций 3-й группы, после получения информированного добровольного согласия пациентки (Адамян Л.В. и др., 2017).

Таким образом, приоритет хирургического метода лечения внематочной беременности не вызывает сомнений. Роль медикаментозной терапии существенно ограничена из-за отсутствия в инструкции по применению метотрексата схемы лечения внематочной беременности. Справедливо заметить, что в зарубежной литературе достаточно публикаций, освещающих успехи лечения внематочной беременности с помощью метотрексата. По



данным разных авторов эффективность подобного лечения трубной беременности варьирует в пределах от 63- 97% (Berretta R. et al., 2015; Stock L. et al., 2012), что, по-видимому, связано с различиями в протоколах терапии (Fernandez H., 2013). Наибольшая эффективность достигается при введении нескольких доз препарата по сравнению с его однократным применением, однако с увеличением кратности введения метотрексата увеличивается и число побочных эффектов. К. Surampud (2016) отмечает, что комбинированная терапия мифепристоном и метотрексатом более эффективна (76,6%) по сравнению с применением только метотрексата (49,2%).

В большинстве наблюдений трубных беременностей в качестве оперативного пособия применяется лапароскопический доступ, характеризующейся минимальными травматизмом и риском формирования послеоперационного спаечного процесса в полости малого таза (Лапина Н.В. 2008; Шахламова М.Н. 2001). Тем не менее, в Протоколе лечения указывается, что «...различий в частоте наступления в последующем маточной беременности при лапароскопическом или лапаротомическом доступе нет» (Адамян Л.В. и др., 2017).

Операции, проводимые при трубной локализации плодного яйца, делятся на радикальные и консервативные. Радикальной операцией является удаление маточной трубы (сальпинэктомия). К консервативным органосохраняющим операциям относятся: туботомия (сальпинготомия) и микрохирургические реконструктивные операции, наиболее распространенной из них является сальпинготомия.

Для проведения органосохраняющих операций на маточных трубах необходимо наличие определенных условий. По данным литературы такими условиями являются: диаметр плодного яйца не более 2 см, отсутствие разрывов маточной трубы, контроль динамики концентрации ХГЧ с целью исключения персистенции трофобласта после проведенного оперативного лечения (Адамян Л.В. и др., 2017; Давыдов А.И. и др., 2010; Стрижаков А.Н.,

2017). Тем не менее, согласно Протоколу лечения «...При наличии здоровой контралатеральной маточной трубы должна быть выполнена сальпингэктомия» (Адамян Л.В. и др., 2017). Действительно, частота персистенции трофобласта после сальпинготомии достигает 15,5% (Ding D.C. et al., 2008; Ding Y. et al., 2016). В то время как, частота последующих маточных беременностей в течение 3 лет после туботомии и тубэктомии достоверно не отличается и составляет 61% и 56% соответственно (Mol F. et al., 2014; 2015).

При расположении плодного яйца в фимбриальном отделе маточной трубы возможно выдавливание плодного яйца мягкими зажимами или его аспирация (Taran F.A. et al., 2015). По мнению большинства авторов, применение данного метода лечения трубной беременности является нецелесообразным, так как его осложнением может быть внутреннее кровотечение вследствие неполного удаления плодного яйца (Адамян Л.В. и др., 2017; Стрижаков А.Н. и др., 2001; Alkatout I. et al., 2013).

Особого внимания заслуживают вопросы лечения больных с шеечной беременностью. Как указывалось ранее, шеечная беременность является наиболее частой эктопической локализацией плодного яйца после ЭКО (Давыдов А.И. и др., 2017; Pinto V.V. et al., 2016). Осложненные наблюдения шеечной беременности (геморрагический шок 2–3-й степени при продолжающемся маточном кровотечении; проращение хориона в параметральное пространство; отсутствие эффекта от органосберегающих мероприятий; отсутствие технических условий для проведения органосберегающего лечения) являются показанием к гистерэктомии (Адамян Л.В. и др., 2012; Давыдов А.И. и др., 2014). Вместе с тем, в Клинических рекомендациях МЗ РФ (Адамян Л.В. и др., 2017) не рассматриваются аспекты лечения пациенток с шеечной беременностью, упоминается лишь, что «...прогрессирующая беременность внутубарной локализации в сочетании с необходимостью сохранения фертильности требует перевода в учреждение 3-й группы» (Адамян Л.В. и др., 2017).

Современные органосберегающие хирургические методы лечения прогрессирующей шеечной беременности включают:

- гистероскопическую резекцию ложа плодного яйца с последующей коагуляцией цервикального канала;
- селективную эмболизацию маточных артерий с последующим удалением плодного яйца и выскабливанием слизистой цервикального канала;
- лазерную вапоризацию хориального ложа с последующей тампонадой цервикального канала катетером Фолея;
- кюретаж после перевязки нисходящих ветвей маточной артерии;
- наложение кругового шва на шейку матки с одновременной тампонадой цервикального канала;
- ампутацию шейки матки и др. (Адамян Л.В. и др., 2012; Габидуллина Р.И. и др., 2015; Давыдов А.И. и др., 2014; 2015; Егорова А.Т. и др., 2014; Стрижаков А.Н., 2017; Терегулова Л.Е. и др. 2013; Kochi K. et al., 2014; Vora P.H. et al., 2016).

А.И. Ищенко и др. (2004) для лечения шеечной беременности успешно применили лапароскопическое клипирование внутренних подвздошных артерий с последующим удалением эктопического плодного яйца из шеечного канала и его тампонадой катетером Фолея.

В литературе при анализе методов органосберегающего лечения шеечной беременности большое внимание отводится селективной эмболизации маточных артерий (ЭМА) с последующим удалением плодного яйца и выскабливанием слизистой цервикального канала (Доброхотова Ю.Э. и др., 2014; Митичкин А.Е. и др., 2018; Науменко А.А., 2012; Тарабанова О.В. и др., 2011; Subedi J. et al., 2016). Авторы указывают на целесообразность применения ЭМА в дополнение к основному методу эксцизии эктопического плодного с целью предупреждения значительной кровопотери (Давыдов А.И. и др., 2014; Науменко А.А., 2012).

А.И. Давыдов и др. (2014; 2015) в серии исследований обосновали эффективность аблации трофобласта, локализованного в шейке матки с помощью электрохирургической гистерорезектоскопии. Несмотря на 100% эффективность такой методики, эндохирургический способ требует соблюдения ряда условий, а именно:

- срок гестации не превышает 6–7 недель;
- беременность прогрессирует и/или отсутствует активное кровотечение из шейки матки;
- по данным трансвагинальной эхографии, включая цветное доплеровское картирование с использованием энергетического доплера, инвазия трофобласта не выходит за пределы шейки матки.

С.П. Синчихин и А.В. Буров (2008) запатентовали метод лечения эктопической беременности, расположенной в шейке и перешеечно-шеечном отделе матки, при сроке беременности не более 7 недель. Он основан на внутривенных инъекциях определенных доз метотрексата из расчета на кг массы тела с последующим проведением через 7 дней вакуум-аспирации трофобласта и двухдневной тампонадой влагалища. Однако, как приведено выше, в инструкции по применению метотрексата отсутствуют схемы лечения внематочной беременности.

\*\*\*

Анализ данных литературы убеждает в отсутствии на сегодняшний день четких обоснованных диагностических алгоритмов и лечебных мероприятий при подозрении на внематочную беременность различной локализации. Безусловно, каждая форма эктопической беременности имеет не только свои этиопатогенетические и клинические особенности, но и индивидуальные подходы к диагностике и лечению, основанные на применении современных высокотехнологичных методах. В то же время, их использование должно

носить не некий хаотичный характер, а составлять рационально сбалансированную систему, использование принципов которой позволит сохранить репродуктивный потенциал женщины и свести к минимуму частоту возможных осложнений.

## Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

В настоящей научно-исследовательской работе проведено про- и ретроспективное изучение свыше 400 историй болезней пациенток репродуктивного возраста, госпитализированных в ГКБ имени С.С. Юдина с подозрением на эктопическую беременность различной локализации. Возраст обследованных пациенток распределялся от 17 до 43 лет, в среднем составляя  $25,72 \pm 0,36$  лет.

При анализе данных менструальной функции выявлено, что у 354 (88,5%) обследованных женщин отмечалось наступление менархе в возрасте 13-14 лет. При этом появление менструаций после 15-16 лет наблюдалось только у 16 (6,06) пациенток.

У 321 (80,25%) пациенток менструальный цикл был нормопонирующий, составляющий 25-28 дней. Длительный менструальный цикл (более 30 дней) имели только 39 (9,75%) женщин, цикл менее 21 дня отмечался у 40 (10%) женщин. Менструальное кровотечение в течение 3-5 дней отмечалось у 87,75% пациенток. Умеренные менструации отмечались у 308 (77%) обследованных женщин, при этом об обильных менструальных кровотечениях сообщали 64 (16%) женщин. У 89 (22,25%) пациенток менструации были болезненными, при этом болезненность только в первый день отмечали 52 женщины.

Большинство пациенток (78,25%) отмечают начало половой жизни в возрасте 17-25 лет.

При изучении репродуктивной функции установлено, что 332 (83%) женщины имели в анамнезе одну и более беременностей, не имели беременностей 17% женщин. Средний показатель беременностей среди пациенток составил  $2,37 \pm 0,17$ , а среднее число родов  $1,06 \pm 0,42$ . Среди всех

беременностей только роды отмечены у 12,87% женщин. Искусственное прерывание беременности зарегистрировано у 40,25% женщин, из них не имели родов 23,75%. У 17,5% пациенток наблюдались самопроизвольные прерывания беременности на различных сроках. Эктопическая беременность различной локализации до настоящего исследования наблюдалась у 58 пациенток. Беременность трубной локализации в прошлом зарегистрирована у 56 женщин, 37 из которых была проведена операция тубэктомия, а у 19 женщин маточная труба была сохранена. При этом у большинства (85,7%) из этих пациенток последующая эктопическая беременность развивалась в противоположной маточной трубе, у 14,3% - в той же трубе или в культе трубы. У 2 пациенток ранее наблюдалась шеечная беременность.

У 28 женщин в прошлом был установлен диагноз бесплодие, длительность которого распространялась в пределах от 2 до 10 лет.

С целью предохранения от беременности некоторые (38,75%) пациентки использовали различные методы контрацепции. Среди которых барьерные методы использовали 13,5% женщин, оральные контрацептивы – 10,05%, средства внутриматочной контрацепции – 6%, прерванный половой акт – 9,2%.

В прошлом большинство обследованных пациенток перенесли различные гинекологические заболевания. Среди которых наиболее распространенными были воспалительные заболевания органов малого таза, диагностированные у 46,5% женщин, в том числе в 13% случаев после прерывания беременности. Острые воспалительные заболевания органов малого таза (сальпингоофориты, эндометриты) встречались в 27,5% случаев, хронические воспалительные процессы наблюдались в 18,75% случаев. Эктопия шейки матки была диагностирована у 20,25% обследованных женщин, по поводу чего ранее им проводилось крио-, лазер- или радиоволновое лечение. 78 (19,5%) пациенткам в прошлом было проведено оперативное лечение по поводу кистозных образований яичников, бесплодия трубно-перитонеального фактора и эктопической беременности.

Так же у пациенток в анамнезе имела место сопутствующая патология следующих органов и систем: болезни органов пищеварения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит) – 38,3% пациентов, заболевания мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь) – 25,7%, сердечно-сосудистая патология (порок сердца, артериальная гипертензия) – 11,8%, заболевания дыхательной системы (хронический бронхит, астма) – 11,2%, эндокринологические заболевания (сахарный диабет) – 13%.

Время от появления первых клинических признаков заболевания до госпитализации пациентки в стационар составляло от 1 часа до 1,5 месяцев. Жалобы, предъявляемые пациентками, в основном были следующие:

1. Боль в нижних отделах живота (79,75%) с иррадиацией в поясничную область и/или в прямую кишку (18,25%). Жалобы на интенсивный характер боли предъявляли 16% женщин, в то время как умеренные тянущие боли испытывали 59% женщин.
2. Ациклические кровянистые выделения из половых путей (66%). В 8,5% случаев наблюдались обильные кровянистые выделения, в 64% – скудные.
3. Отсутствие наступления менструального кровотечения к ожидаемому сроку (60%). Продолжительность задержки составляла от 1 до 60 дней. У 34,5% задержка менструации составляла не более 2 недель, у 17,75% не более 30 дней, а у 7,75% не превышала 60 дней.

Некоторые предъявляемые жалобы носили неспецифический характер, такие как общая слабость (38%), увеличение молочных желез (7,75%).

Однако у небольшого количества пациенток (25,5%) к моменту поступления в стационар клинические проявления заболевания отсутствовали, а диагноз подозрение на внематочную беременность устанавливался во время планового обследования.

По мере исследования в последующем из анализа исключены пациентки,



у которых диагноз «Внематочная беременность» не подтвердился, а также больные с геморрагическим шоком различной тяжести. В итоге выполнен анализ 172 клинических наблюдений эктопической беременности различной локализации:

- 130 (75,58%) наблюдений трубной беременности, среди которых 6 (3,48%) – интерстициальной локализации с возможностью применения внутриматочной хирургии;
- 29 (16,86%) наблюдений шейечной беременности;
- 9 (5,23%) наблюдений яичниковой беременности;
- 4 (2,33%) наблюдения беременности в рубце на матке после кесарева сечения (рис. 1).

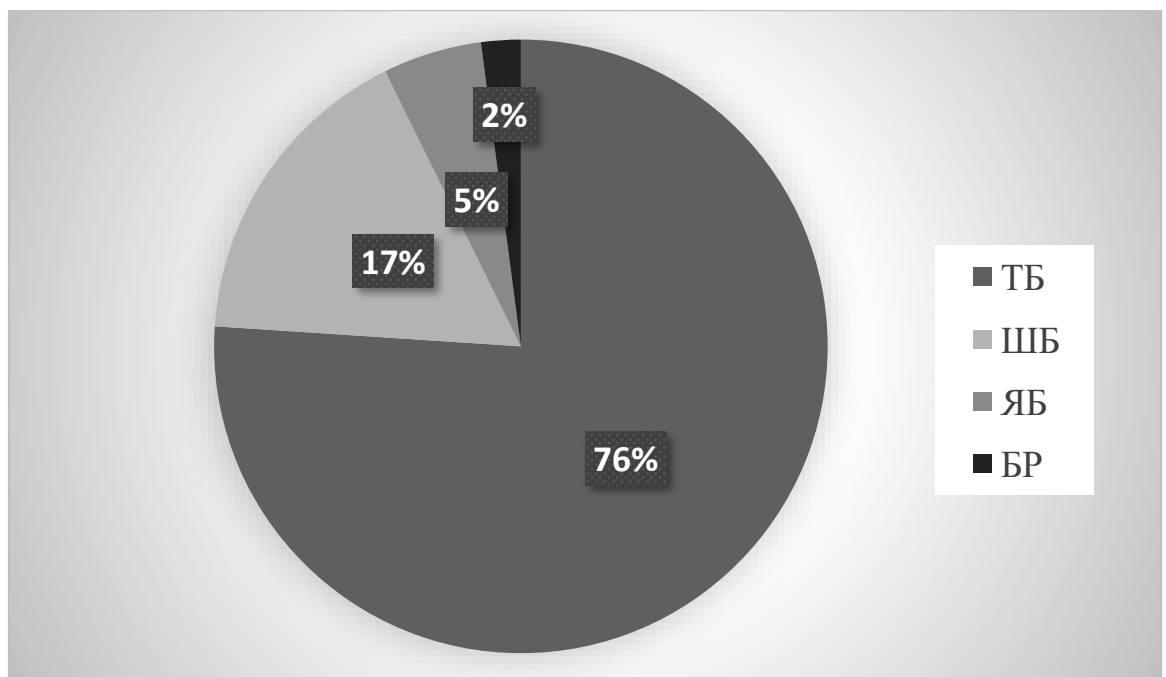


Рисунок 1.

#### Частота различных локализаций внематочной беременности

ТБ – трубная беременность

ШБ – шейечная беременность

ЯБ – яичниковая беременность

БР – беременность в рубце на матке после кесарева сечения

Детальная клиническая характеристика больных с различными формами эктопической беременности представлена в соответствующих разделах (3.1, 4.1).

## 2.1. Методы исследования

В настоящем исследовании всем пациенткам был проведен комплекс диагностических и лечебных мероприятий, включающий:

1. Сбор и анализ клинико-anamnestических данных.
2. Иммунологическое количественное определение сывороточного хорионического гонадотропина (ХГЧ).
3. Высокочастотная трансвагинальная эхография в режимах 2D/3D, в том числе с использованием энергетического доплеровского картирования.
4. Эхоластография.
5. Ультразвуковая мини-хирургия (для проведения «визуального» кульдоцентеза).
6. Оперативная гистероскопия.
7. Оперативная лапароскопия.
8. Морфологическое исследование материала, удаленного в ходе оперативного лечения

*Сбор клинико-anamnestических данных* позволил пристально изучить менструальную функцию, количество и исходы предыдущих беременностей, влияние перенесенных гинекологических заболеваний, способы предохранения от беременности, особенности развития клинических признаков основного заболевания и его длительность.

*Сывороточный ХГЧ* определяли в количественных значениях путем иммунологического анализа является наиболее достоверным биохимическим маркером эктопической беременности. У всех пациенток проводилось взятие 5

мл венозной крови. Основу иммунного тестирования представляет выявление антигена в комплексе антиген-антитело, где один из антигенов мечен радиоактивным изотопом. Отсутствие беременности диагностировали при показателях гормона от 0,0 до 5,0 мМЕ/мл. Для выполнения *ультразвукового исследования* использовался аппарат «Nemio» SSA-550A фирмы «Toshiba» (Япония) с трансвагинальным датчиком, имеющим высокую частоту волновых колебаний (6,0-10,0 МГц) (рис. 2).



Рисунок 2.

Ультразвуковой сканер «Nemio» SSA-550A фирмы «Toshiba»

Двухмерная эхо-картина строилась посредством выполнения серии снимков в продольных и поперечных срезах за счет изменения угла сканирования, возвратно-поступательных и вращательных движений датчика.

Двухмерное ультразвуковое исследование позволяло оценить размеры и положение матки и ее придатков, наличие свободной жидкости в пузырно-маточном и прямокишечно-маточном пространстве. При визуализации патологического образования производили оценку его расположения, структуры, размеров, границ и контуров. Четкие контуры определялись при резком отграничении патологической структуры от окружающих тканей, а нечеткие – при недостаточно резком отграничении от окружающего пространства или отсутствии визуализации границ на некоторых участках. При отсутствии акустических импульсов структура образования определялась как эхонегативная и/или эхопозитивная.

Более полное объемное изображение в реальном времени позволяет получить трехмерное/четырёхмерное ультразвуковое исследование, за счет мультиплоскостного построения картины при веерообразных движениях датчика. После обнаружения подозрительного участка (зона позиционирования) в режиме двухмерного сканирования, производилась его трехмерная реконструкция. Для данного исследования длительность сканирования составляла 7 секунд при угле поворота датчика в 45 градусов, также устанавливалось расстояние смещения вершины. Посредством специального программного обеспечения (Multiplanar Reconstruction) производилось мультипланарное преобразование набора изображения из двухмерных сечений.

Путем комбинации следующих методик осуществлялось изучение полученных изображений патологического участка или образования с определением его локализации, границ, структуры, а также состояния окружающих тканей: поворот и ротация эхограммы; поворот плоскости вокруг выбранной точки; изучение «секущей» плоскости в собранном объеме данных; изучение трех взаимно перпендикулярных «секущих» плоскостей; режим показа с поверхностью – текстурой; режим показа «непрозрачность»; режим максимального, минимального затенения; имитация рентгеновского затенения.

Данные трехмерной/четырёхмерной ультразвуковой эхографии дополнялись цветовым доплеровским картированием и энергетической доплерометрией. Оценка проводилась как качественных, так и количественных показателей. Основными исследуемыми показателями были: направление, характер потока (однородность и турбулентность), а также скорость кровотока (максимальная систолическая скорость, скорость в конце диастолического цикла, средняя скорость за один сердечный цикл). Использование ультразвуковой доплерографии в диагностике эктопической беременности основывается на визуализации кровотока эктопического трофобласта, а в случае прогрессирующей внематочной беременности выявлении внутрисердечного кровотока эмбриона.

Для *ультразвуковой эхоэластографии* использовали сканер GE Logiq E9, в предустановленном режиме (рис. 3).



Рисунок 3.

Ультразвуковой сканер GE Logiq E9

При выполнении *ультразвуковой мини-хирургии* на аппарате устанавливался режим «биопсия», при этом на экране сканера направление пункции обозначалось пунктирной линией. На трансвагинальный датчик крепилась специальная насадка-адаптер, к которой фиксировалась тонкая атравматическая эхо-контрастная пункционная игла.

Все *эндоскопические операции* (лапароскопия, гистероскопия) проводили на оборудовании фирмы «Karl Storz», «Martin» (Германия). Растяжение полости матки для лучшей визуализации осуществляли с помощью изотонического раствора хлорида натрия, 5% раствора глюкозы, 1,5% раствора глицина с постоянным контролем интравазации.

*Лапароскопические операции* проводили под эндотрахеальным наркозом. Пневмоперитонеум создавался путем нагнетания через иглу Вереша углекислого газа, скорость подачи которого и давление в брюшной полости контролировали автоматическим лапарофлатором.

Для морфологического изучения материал, удаленный в ходе оперативного лечения, фиксировали раствором 10% формалина. Перед непосредственным изучением под микроскопом изготавливали парафиновые срезы с последующей их окраской гематоксилином и эозином.

*Статистический анализ* полученных данных производился с помощью статистической программы SPSS Statistics версия 22.0 и Microsoft Office Excel 2010. Данные представлены в виде средних величин и их стандартных отклонений. Для сравнения средних значений в двух независимых выборках применяли тест Манн-Уитни, для проведения множественных сравнений – критерий Ньюмена-Кейлса. Достоверность различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Взаимосвязь между показателями оценивалась при помощи линейной корреляции и множественной регрессии. Различия и корреляционные взаимосвязи считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### **Глава 3. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **3.1. Клиническая характеристика больных с трубной беременностью**

Нами выполнен про- и ретроспективный анализ 124 наблюдений трубной беременности, верифицированной результатами лапароскопии и гистологического исследования удаленного макропрепарата (маточная труба, элементы плодного яйца). Важно еще раз подчеркнуть, что мы целенаправленно исключили из исследования пациенток с кровопотерей, обуславливающей гемодинамические нарушения, так как у этой когорты больных диагностический поиск и алгоритм их лечения существенно сужены и, требуют незамедлительных мероприятий, направленных на остановку кровотечения (как правило, экстренной лапаротомии).

Возраст больных с трубной беременностью варьировал от 17 до 43 лет, составив в среднем  $26,21 \pm 1,14$  лет. Распределение пациенток по возрасту представлено на рисунке 4.

При изучении менструальной функции установлено, что у большинства пациенток данной группы (84/67,7%) менархе наступило в 12-13 лет, позднее начало менструаций (в 16 лет) отмечено только в 6 (4,8%) наблюдений.

У более чем 90% больных данной группы менструальный цикл установился с менархе. Продолжительность менструального цикла у 96 (77,4%) пациенток находилась в пределах 26-30 дней; удлиненный цикл (свыше 35 дней) отмечен у 8 (6,4%) женщин. Длительность менструального кровотечения во всех наблюдениях не превышала 7 дней. Жалобы на обильные менструации предъявляли 46 (37,1%) пациенток, а 28 (22,6%) отмечали дисменорею различной степени тяжести.

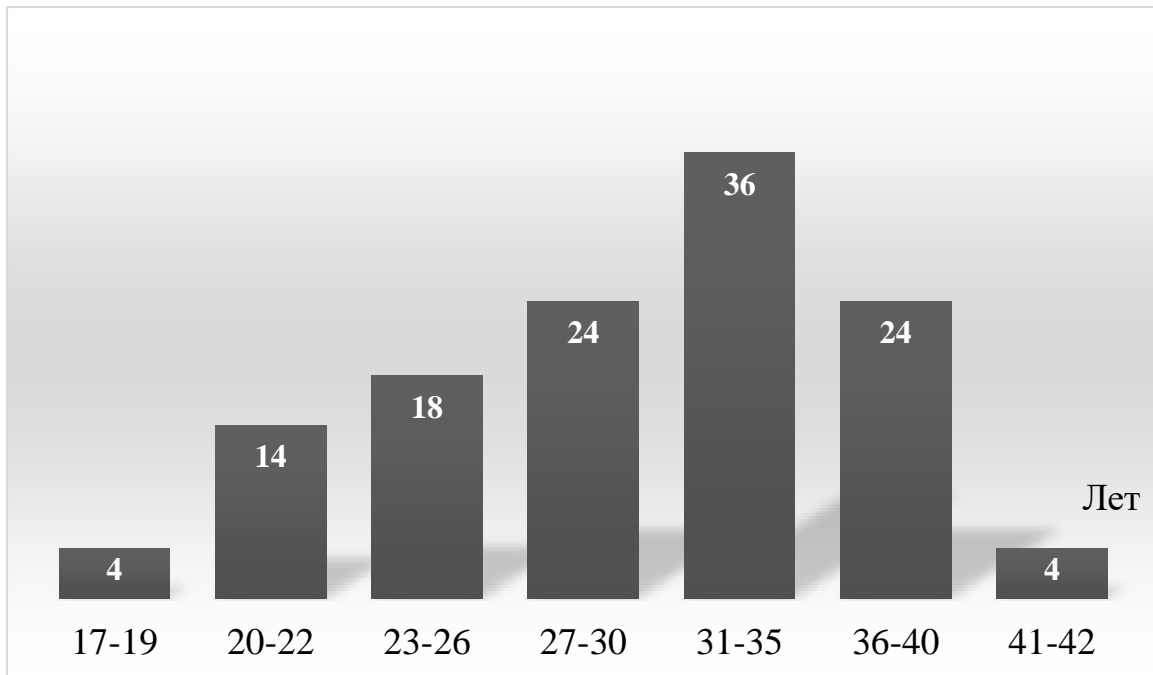


Рисунок 4. Распределение по возрасту пациенток с трубной беременностью

При изучении половой функции установлено, что подавляющее большинство пациенток с трубной беременностью (104 /83,8%) начали половую жизнь до 20 лет, а на раннее начало половой жизни (до 17 лет) указали 66 (53,2%) опрошенных.

Анализ репродуктивной функции показал, что у 14 (11,3%) пациенток данная беременность (трубная) была первой. Соответственно ранее беременности были у 110 (88,7%) больных, однако роды в анамнезе имели только 62 (50,0%) пациентки. У остальных 48 (38,7%) женщин предыдущие беременности закончились абортами (искусственными и самопроизвольными), неразвивающейся беременностью в различные сроки гестации, а также трубной беременностью (16/12,9%).

Причем 29 (23,4%) обследованных имели в прошлом 3 и более неудачных беременностей (рис. 5).

У 9 (7,2%) больных локализацией повторной эктопической имплантации стала контралатеральная маточная труба, у 4 (3,2%) – беременность возникла в



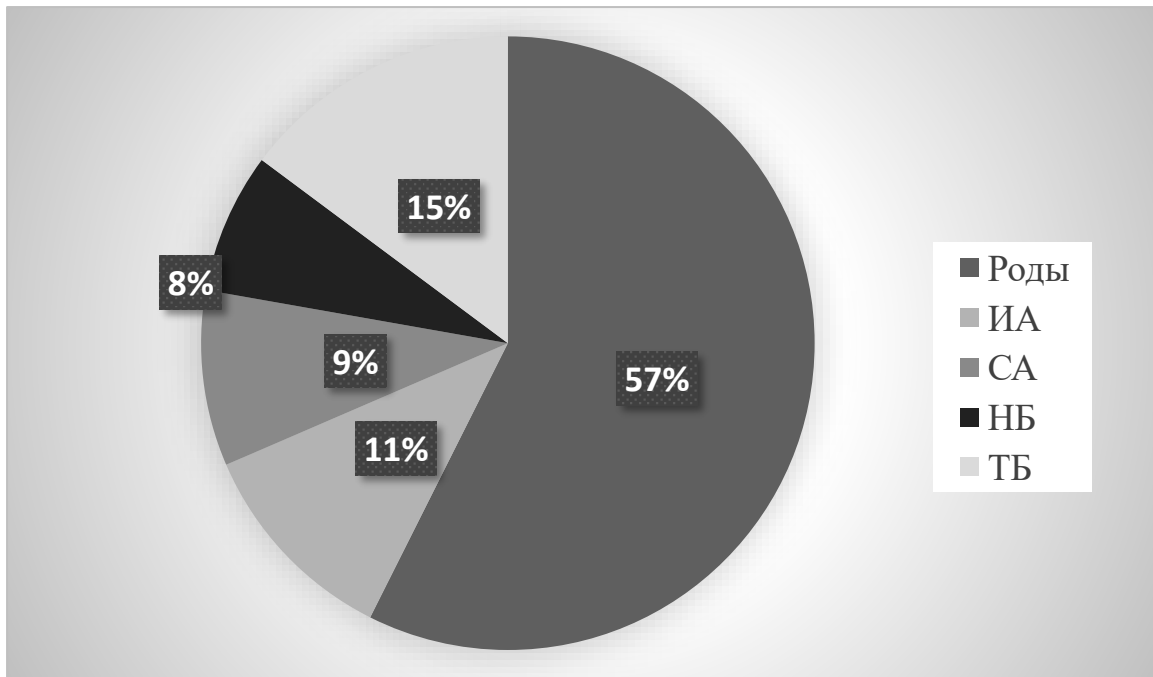


Рисунок 5. Репродуктивная функция пациенток с трубной беременностью

ИА – искусственные аборт

СА – самопроизвольные аборт

НБ – неразвивающаяся беременность

ТБ – трубная беременность

культе трубы и у 3 (2,4%) – плодместилище обнаружено в ранее оперированной маточной трубе (после органосохраняющей консервативно-пластической операции).

До наступления трубной беременности первичное бесплодие отмечали 4 (3,2%) пациентки, вторичное – 22 (17,7%). Длительность как первичного, так и вторичного бесплодия варьировала от 13 месяцев до 6 лет.

Среди перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто встречались воспалительные заболевания матки и ее придатков – 78 (62,9%), у 14 (11,3%) женщин – после искусственного прерывания беременности. По поводу кольпитов специфической этиологии ранее получали лечение 11 (5,34%) пациенток. Эктопия шейки матки в анамнезе имела место у 54 (43,5%) обследованных; им ранее проведено лечение с использованием лазер-, радио-

или плазмодеструкции. Ациклические маточные кровотечения различных форм и генеза отмечали 28 (22,6%) больных трубной беременностью. Ранее оперативные вмешательства на придатках матки по поводу цистаденом, эндометриоидных кист яичников, трубно-перитонеального бесплодия перенесли 18 (14,5%) пациенток. Кесарево сечение в анамнезе отмечено у 24 (19,4%) женщин.

К моменту обнаружения трубной беременности только 9 (7,2%) женщин предохранялись от нежелательной беременности. При этом внутриматочные средства не на гормональной основе использовали 6 (4,8%) человек, а у 3 (2,4%) – эктопическая имплантация трофобласта возникла после применения левоноргестрела в качестве экстренной контрацепции.

Следует отметить, что у 5 (4,03%) пациенток внематочная беременность наступила на фоне различных вспомогательных репродуктивных технологий, исключая перенос эмбриона – инсеминация, стимуляция овуляции.

Многие из перечисленных выше анамнестических данных можно отнести к потенциальным факторам трубной беременности, в то же время у 12 (9,6%) пациенток не удалось установить вероятные причины патологической имплантации хориона.

Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у пациенток с трубной беременностью следует выделить патологию желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит) – 14 (11,3%), мочевыделительной (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цистит) – 9 (7,3%), дыхательной (хронический бронхит) – 3 (2,4%), эндокринной (сахарный диабет) систем – 2 (1,6%).

Длительность клинической симптоматики трубной беременности варьировала от нескольких дней до 1,5 месяца, составив в среднем  $16,7 \pm 1,5$  дней. Ее ведущими проявлениями были: задержка менструации, боли в нижних отделах живота и пояснице, аномальные маточные кровотечения различной

интенсивности.

Задержка очередной менструации отмечена у 117 (94,3%) больных с трубной беременностью. Ее продолжительность колебалась от нескольких дней до 2 месяцев, составив в среднем  $1,96 \pm 0,34$  недель. Следует отметить, что в подавляющем большинстве наблюдений длительность задержки менструации не превышала трех недель – 106 (85,4%), что обусловлено, по-видимому, с широкой распространенностью и сравнительно высокой чувствительностью современных тест-полосок, определяющих наличие ХГЧ.

В подавляющем большинстве наблюдений боли имели тянущий характер и регистрировались у 108 (87,1%) больных. Интенсивные боли встречались лишь в 7 (5,6%) наблюдениях, они были кратковременными и преходящими. Преимущественная локализация боли на стороне “беременной” трубы наблюдалась только у 36 (29,1%) пациенток. Так называемая «характерная» иррадиация болей (на прямую кишку, в правое подреберье, лопатку) отмечена только у 8 (6,4%) женщин, что вполне соответствует представлению о «стертом» течении внематочной беременности (Стрижаков А.Н., 2017).

Жалобы на аномальные маточные кровотечения предъявляли 112 (90,3%) больных. У большинства из них (94/75,8%) кровянистые выделения имели скудный характер, у 18 (14,5%) – умеренный, у 12 (9,6%) – обильный.

У 49 (39,5%) пациенток в различных сочетаниях регистрировали косвенные симптомы беременности – общая слабость (24/19,2%), нагрубание молочных желез (16/12,8%), эпизоды легкого головокружения (14/11,3%).

Некоторым больным с трубной беременностью (13/10,4%) до госпитализации выполнено внутриматочное вмешательство по поводу ошибочно диагностированного «неполного аборта».

В ходе осмотра у большинства пациенток данной группы (108/87,1%) отмечалась лишь незначительная болезненность в нижних отделах живота, а при бимануальном исследовании в проекции придатков матки пальпировалось образование, чувствительное при пальпации (26/20,1%). В 14 (11,2%)

наблюдениях констатировали легкую локальную болезненность при контралатеральных смещениях шейки матки.

Итак, детальный анализ анамнестических данных и клинической симптоматики обследованных пациенток позволил выделить потенциальные факторы риска трубной беременности, представленные в таблице 1. Следует отметить, что в таблицу также внесены сведения оперативной лапароскопии, позволившие дополнить перечень вероятных причин трубной nidации бластоцисты – спаечный процесс в полости малого таза (28/22,6%), перитонеальный эндометриоз (3/2,4%). Как указывалось выше, в 12 (9,6%) наблюдениях не удалось установить потенциальные факторы развития трубной беременности.

Таблица 1

**ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТРУБНОЙ  
БЕРЕМЕННОСТИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК**

Фактор развития трубной беременности	Частота
Воспалительные заболевания матки и ее придатков	78 (62,9%)
Спаечный процесс в полости малого таза	28 (22,6%)
Операции на органах малого таза	18 (14,5%)
Трубная беременность в анамнезе	16 (12,9%)
Внутриматочная контрацепция	6 (4,8%)
Стимуляция овуляции, инсеминация	5 (4,03%)
Экстренная контрацепция	3 (2,4%)
Эндометриоз	3 (2,4%)

Анализ данных таблицы 1 убеждает, что основу механизмов развития трубной беременности составляют различные нарушения транспортной

функции маточных труб в результате как структурных изменений в самой трубе (сужение ее просвета, перегиб трубы вследствие спаечного процесса), так и благодаря факторам, повреждающим нормальную перистальтику труб (внутриматочная контрацепция, эндометриоз, экстренная контрацепция). Также определенное значение в генезе трубной беременности принадлежит феномену трансмиграции сперматозоидов и/или яйцеклетки, в пользу которого свидетельствует обнаружение желтого тела в контралатеральном яичнике (по отношению к локализации эктопического плодместилища).

В целом «стертую» симптоматику трубной беременности характеризует выраженный полиморфизм, осложняющий постановку клинического диагноза. Более того, сегодня, вследствие широкого распространения мочевых тестов определения ХГЧ и ультразвукового сканирования, диагноз «подозрение на внематочную беременность» формулируется существенно чаще, чем это соответствует действительности. Поэтому возникает необходимость не только в совершенствовании методов диагностики внематочной беременности, но и в оптимизации их системного использования. В практике дополнительная диагностика внематочной беременности основывается на применении «тройственного» алгоритма – тестирования ХГЧ в сыворотке крови, высокочастотной трансвагинальной эхографии, лапароскопии. Безусловно, современная видеолапароскопия позволяет с высокой степенью точности оценить состояние внутренних органов, в том числе матки и ее придатков, детально изучить анатомию маточных труб. Однако лапароскопия, как любое хирургическое вмешательство с ее известными осложнениями, требует соблюдения определенных показаний к применению, в частности, когда неинвазивные методы исследования не позволяют окончательно установить диагноз. Что касается применения МРТ при подозрении на внематочную беременность, то, как свидетельствуют результаты многочисленных исследований (Давыдов А.И. и др., 2015; Краснова и др., 2017; Стрижаков А.Н., 2017), этот трудоемкий и дорогостоящий метод в сравнении с

модернизированной трансвагинальной эхографией не позволяет получить новую информацию о состоянии маточных труб.

### **3.2. Клинические аспекты применения трансвагинальной эхографии при трубной беременности**

Высокочастотная трансвагинальная эхография выполнена всем 124 пациенткам с верифицированной трубной беременностью. Важно уточнить, что эхография была выполнена всем пациенткам, которые поступали в стационар с направительным диагнозом «Подозрение на внематочную беременность». В дальнейшем в результате комплексного обследования из настоящей работы были исключены женщины с маточной беременностью малых сроков, нарушениями менструального цикла, воспалением придатков матки.

Общие принципы ультразвукового сканирования при подозрении на внематочную беременность можно охарактеризовать следующим образом:

- 1) обнаружение прямых и косвенных признаков маточной беременности малого срока;
- 2) идентификация и интерпретация «подозрительных» новообразований, расположенных в области придатков матки и вне проекции яичников;
- 3) наличие «свободной» жидкости с мелкоточечной структурой в углублениях малого таза (Давыдов А.И. и др., 2016).

Обнаружение акустической картины маточной беременности с высокой вероятностью позволяет исключить эктопическую nidацию трофобласта вследствие чрезвычайно низкой частоты гетеротопической беременности. Многочисленные исследования по данной проблеме показывают, что высокая разрешающая способность трансвагинальных ультразвуковых датчиков с частотой 7-8 МГц позволяет обнаружить прогрессирующую маточную беременность начиная с 1,5 недель после зачатия в 60 и с 2,5 недель – в 100% наблюдениях (Давыдов А.И. и др., 2015; Стрижаков А.Н. и Давыдов А.И., 2006;

Стрижаков А.Н., 2017). При этом прямыми сонографическими критериями маточной беременности считали:

- 1) обнаружение в проекции маточного эха плодного яйца – эхонегативной структуры, при интерпретации которой дифференцируются элементы децидуальной оболочки – decidua capsularis, покрывающая плодное яйцо со стороны полости матки и decidua basalis, расположенная между плодным яйцом и стенкой матки;
- 2) визуализация экстраэмбриональных структур, как правило, желточного мешка;
- 3) идентификация эмбриона и признаков его жизнеспособности – сердечной деятельности и/или двигательной активности (Давыдов А.И. и др., 2016).

Несомненно, максимально точный ультразвуковой маркер эктопической беременности – обнаружение вне полости матки плодного яйца, в структуре которого удается интерпретировать элементы децидуальной оболочки или эмбрион с признаками жизнеспособности – типичная картина прогрессирующей внематочной беременности (Стрижаков А.Н., 2017). Однако диагностировать трубную беременность на этапе ее прогрессирования – задача сложная, обусловленная с одной стороны, трудностями идентификации тубулярного плодного яйца малых сроков гестации, с другой – ранним прерыванием трубной беременности. Согласно литературным данным, частота выявления прогрессирующей трубной беременности не превышает 5-8% (Стрижаков А.Н., 2017).

В наших исследованиях сонографические критерии прогрессирующей трубной беременности идентифицированы в 9 (7,2%) наблюдениях. Форма и величина маточной трубы широко варьировали и определялись (1) локализацией трофобласта в различных отделах трубы и (2) сроком гестации. Последний, установленный либо по среднему внутреннему диаметру плодного

яйца, либо по копчико-теменному размеру эмбриона (КТР, Robinson), колебался от 3 до 8 недель. При этом средний КТР эмбриона составил  $8,96 \pm 2,44$  мм (рис. 6, 7).

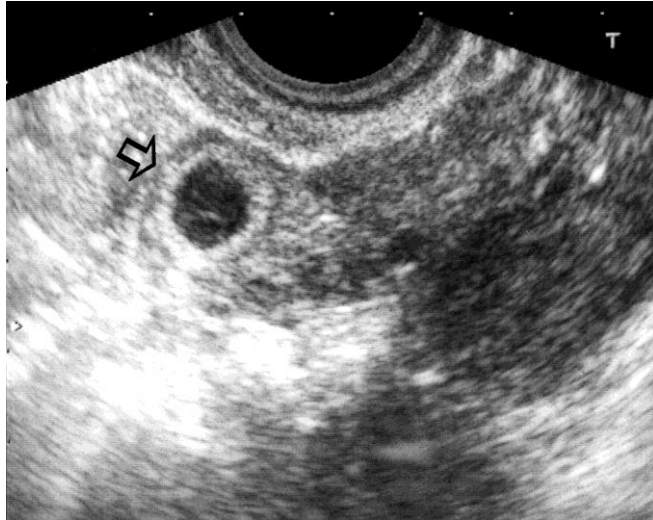


Рисунок 6. Эхограмма прогрессирующей трубной беременности малого срока (стрелкой обозначено эктопическое плодное яйцо)



Рисунок 7. Эхограмма прогрессирующей трубной беременности срока (КТР эмбриона 18 мм – 8 недель)



В различные годы становления трансвагинальной эхографии были разработаны прямые и косвенные сонографические критерии внематочной беременности, каковыми являются:

- 1) обнаружение в проекции придатков матки (изолировано от яичников) образования с повышенной акустической плотностью и неоднородным уровнем звукопроводимости;
- 2) появление в углублениях малого таза “свободной” жидкости, акустическая структура которой характеризовалась однородной дисперсностью (равномерно расположенная внутренняя взвесь);
- 3) увеличение матки при отсутствии органических изменений миометрия или маточной беременности;
- 4) утолщение срединного маточного эха без признаков дифференциации децидуального эндометрия (Стрижаков А.Н. и Давыдов А.И., 1999; 2006; Стрижаков А.Н. и др., 2001; Стрижаков А.Н., 2017).

Ретроспективный анализ результатов трансвагинальной эхографии показал, что наиболее важно идентифицировать и интерпретировать внеяичниковые образования в проекции придатков матки. Трубный аборт следует дифференцировать с кишечником, а также «отшнурованным» желтым телом с внутренним кровоизлиянием. Конечно, обнаружение перистальтики в петлях кишечника позволяет исключить патологическое образование в маточной трубе. Однако это оказывается не всегда возможным и поэтому требует прицельной оценки в различных режимах, в том числе с использованием цветной доплерографии. Наиболее сложная задача – дифференцировать трубный аборт с «отшнурованным» желтым телом с внутренним кровоизлиянием. В таких ситуациях на эхограммах визуализируется неизмененный яичник, а вблизи него определяется неоднородная структура с преобладанием сигналов средней эхогенности – т.е. картина, полностью идентичная трубному аборту. Применение цветной доплерографии не позволяет получить достоверные различия в цветовой

карте. Поэтому в таких ситуациях необходимо учитывать два аспекта:

- 1) при сочетании трансвагинальной эхографии с принципами бимануального осмотра можно установить, что для трубного аборта в отличие от «отшнурованного» желтого тела характерна определенная подвижность патологического образования по отношению к яичнику;
- 2) желтое тело – обязательный «атрибут» беременности, который должен быть идентифицирован изолировано от любых других структур.

В целом форма маточных труб при трубном аборте может широко варьировать: от округлой с ровными контурами до тубусовидной с ровными или «волнообразными» краями (рис. 8, 9).

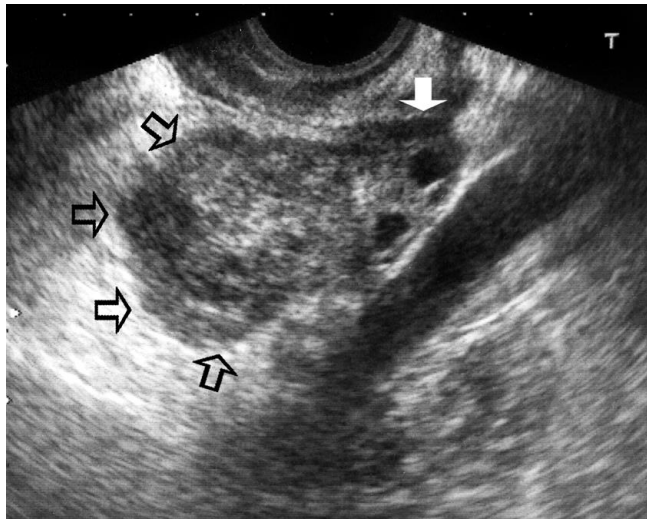


Рисунок 8. Эхограмма трубного аборта  
(прозрачными стрелками выделена измененная маточная труба,  
сплошной стрелкой – яичник)

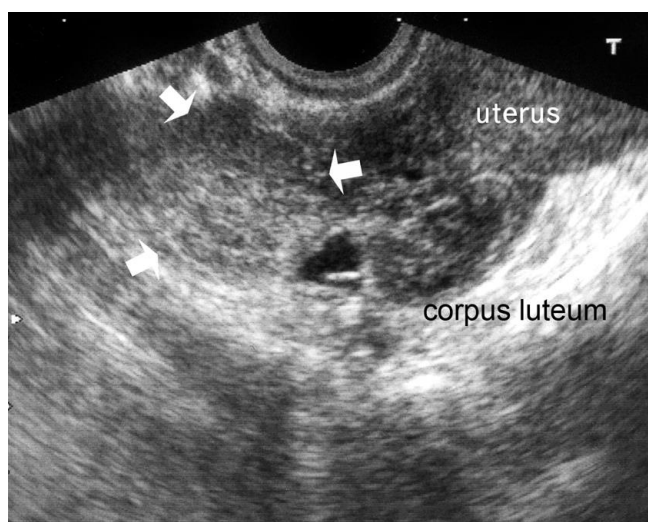


Рисунок 9. Эхограмма трубного аборта  
(стрелками выделена измененная маточная труба)

При формировании перитубарной гематомы ультразвуковой диагноз трубного аборта не вызывает затруднений: в проекции придатков матки обнаруживается образование неправильной формы, с неоднородной внутренней структурой и пониженным уровнем звукопроводимости, при сравнительно больших размерах выполняющее углубления малого таза.

Особого внимания заслуживает диагностика интерстициальной трубной беременности, поскольку при такой локализации плодное яйцо практически со всех сторон окружено миометрием и нарушение целостности плодного яйца (разрыв трубы) нередко сопровождается обширным гемоперитонеумом, так как именно в зоне расположения «интерстициального» трофобласта проходят восходящие ветви маточной артерии, которые при беременности многократно увеличиваются в диаметре. В литературе, по-прежнему, фигурирует синоним интерстициальной беременности – «угловая беременность» и подчеркивается, что летальные исходы при интерстициальной беременности могут достигать 2–2,5%, что в 15 раз выше, чем при «неинтерстициальной» трубной локализации плодного яйца (Taran F.A. et al., 2015). Акустическими маркерами интерстициальной беременности являются:

- 1) отсутствие плодного яйца в основной части полости матки;
- 2) появление эхогенной линии между внутренней поверхностью полости матки и плодным яйцом, длиной около 10 мм, отражающей интерстициальный отдел маточной трубы;
- 3) плодное яйцо, окруженное тонким слоем миометрия (Давыдов А.И. и др., 2015).

При локализации эктопического трофобласта в интерстициальном отделе маточной трубы визуализируется плодное яйцо, либо неоднородная гипоэхогенная масса, деформирующие контуры трубного угла (рис. 10).

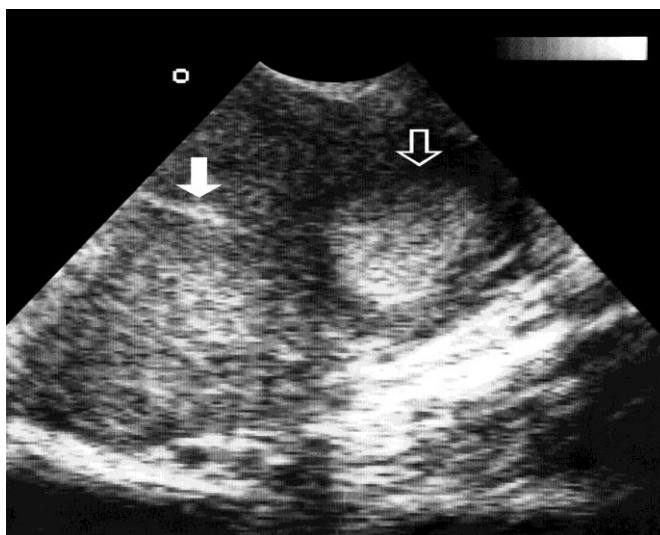


Рисунок 10. Эхограмма нарушенной интерстициальной беременности (прозрачными стрелками выделено эктопическое плодное яйцо, сплошной стрелкой – эндометрий)

Одной из задач нашего исследования была оценка эффективности цветного доплеровского картирования (ЦДК) в диагностике трубной беременности. Для этих целей мы использовали энергетический доплер (качественный анализ низкоскоростного кровотока, применяемый для исследования сети мелких сосудов) как более чувствительный метод к наличию кровотока в сравнении с ЦДК. На мониторе ультразвукового сканера энергетический доплер отображается в оранжевой палитре, а более яркие его

оттенки свидетельствуют о большей скорости кровотока (Давыдов А.И. и др., 2015).

Применение цветовой доплерографии в диагностике трубной беременности способствует решению ряда задач, среди которых наиболее важными являются:

- 1) регистрация кровотока эктопического трофобласта – зоны повышенной васкуляризации по периферии патологического («подозрительного») образования;
- 2) визуализация внутрисердечного кровотока у эмбриона при прогрессирующей трубной беременности (Давыдов А.И. и др., 2015).

Результаты исследований, опубликованные нами ранее (Давыдов А.И. и др., 2016; Рубина Е.В. и др., 2018) убеждают, что в сложных ситуациях, когда ультразвуковой диагноз дифференцируется между трубным абортом и другими патологическими состояниями, симулирующими эхографическую картину нарушенной трубной беременности (кровоизлияние в «отшнурованное» желтое тело, воспалительный процесс, перекрут жирового подвеса и др.), использование методов цветовой доплерографии позволяет обнаружить повышенный кровоток эктопического трофобласта и, тем самым, уточнить клинический диагноз. Также при малых размерах эктопического эмбриона визуализация его внутрисердечного кровотока способствует дифференциации эмбриона (Давыдов А.И. и др., 2015). Как показали наши исследования, применение высокочувствительного энергетического доплера позволяет получить важную дополнительную информацию, способствующую повысить информативность трансвагинальной эхографии в диагностике трубной беременности (рис. 11). Более того, по мнению А.И. Давыдова и др. (2015), при подозрении на внематочную беременность данные ультразвукового сканирования в режиме «серой шкалы» всегда следует дополнять результатами качественного анализа цветовой доплерографии, так как это наряду с высокой практической ценности не требует больших временных затрат.

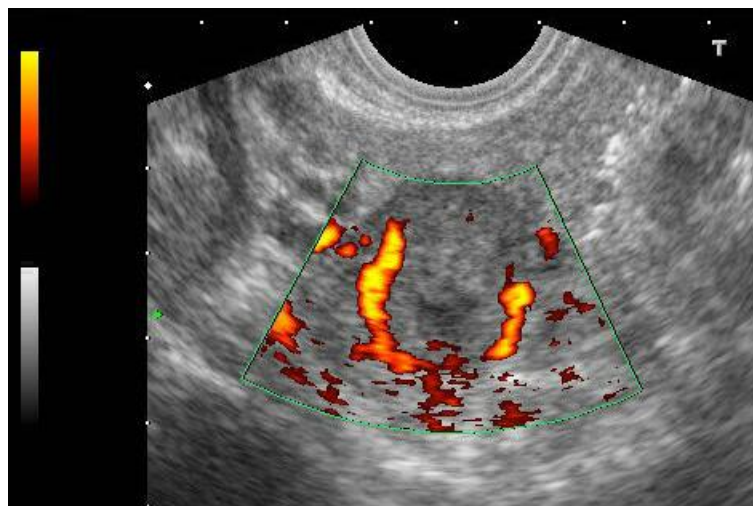


Рисунок 11. Картирование эктопического хориона с помощью энергетического доплера

Нами также изучены возможности ультразвуковой соноэластографии в диагностике трубной беременности. Термин «эластография» используется для обозначения методов дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформаций, получаемых с помощью ультразвуковых сканеров или магнитно-резонансных томографов. Принцип этих методов основан на классической ручной пальпации. Однако в отличие от последней соноэластография позволяет объективизировать оценку жесткости (твердости) тканей с высокой точностью и разрешающей способностью на различной глубине (Panebianco N.L. et al., 2015). В серии исследований по данной проблеме показано, что хориальная ткань и ткани плодного яйца отличаются по плотности (точнее – жесткости) от неизменной ткани маточных труб, связочного аппарата матки, окружающих структур малого таза. Подобная особенность составила основу поиска плодного яйца методом соноэластографии: доказано, что метод позволяет обнаружить эктопическое плодное в ситуациях, когда применение стандартных режимов визуализации оказывается неуспешным (Воронцова Н.А. и др., 2014; Panebianco N.L. et al., 2015; Zhou B. et al., 2019).

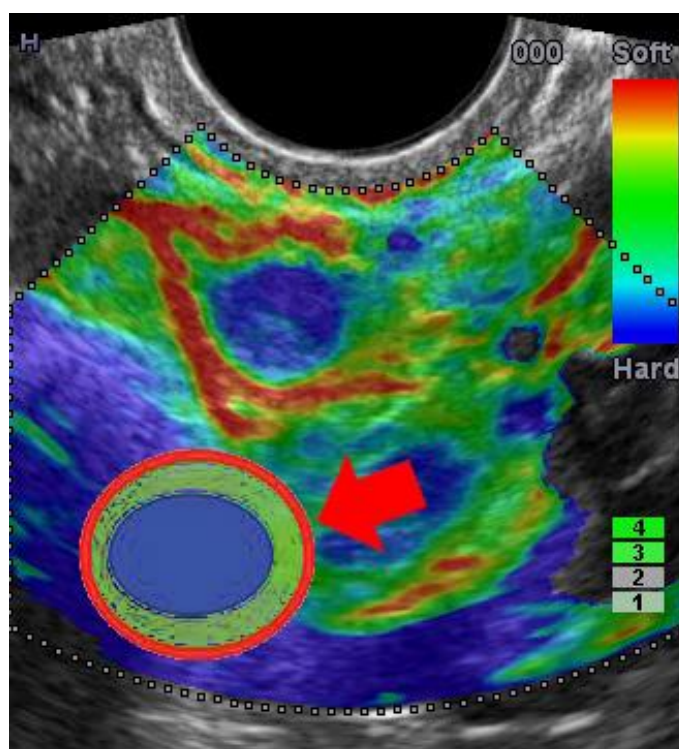


Рисунок 12. Трансвагинальная соноэластография. Трубный аборт.  
Феномен «голубой глаз».

На соноэластограммах трубная беременность представлена округлым высокоплотным образованием, картирующимся синим цветом в центре и окруженным четким высокоэластичным ободком красного цвета на фоне окружающих его эластичных тканей зеленого цвета (Давыдов А.И. и др., 2015) (рис. 12). В литературе такая типичная и устойчивая картина удивительным образом напоминает «голубой глаз» (англ. терм. blue eye) и относится к четвертому типу эластографической картины (Воронцова Н.А. и др., 2014). Предполагается, что феномен blue eye – достоверный маркер эктопического плодного яйца (Воронцова Н.А. и др., 2014; Panebianco N.L. et al., 2015).

Подробно рассмотрев аспекты идентификации патологически измененной маточной трубы, необходимо остановиться на другом немаловажном акустическом признаке внематочной беременности – так называемой «свободной» жидкости, которая обнаруживается в углублениях

малого таза и потенциально может являться ультразвуковым отражением внутрибрюшного кровотечения. Учитывая, что скопление «свободной» жидкости в позадиматочном пространстве нередко встречается в результате других патологических или физиологических процессов (серозный, серозно-гнойный или серозно-геморрагический экссудат при воспалении или злокачественных новообразованиях внутренних половых органов; разрыв кист яичников; постовуляторная фолликулиновая жидкость), нами разработаны специфические критерии гемоперитонеума:

- 1) наличие мелкоточечной структуры с хаотично расположенной взвесью;
- 2) выявление в структуре эхопозитивной взвеси многочисленных линейных сигналов с низким уровнем звукопроводимости, отражающих наличие мелких сгустков крови с формированием фибрина.

При сомнительной клинико-лабораторной картине, чтобы избежать неоправданного применения оперативного пособия (лапароскопии), мы использовали методику «визуального» кульдоцентеза: с помощью трансвагинального ультразвукового мониторинга выполняли прицельную аспирацию жидкости, что позволило у 44,2% пациенток либо пересмотреть тактику лечения, либо обосновать показания к хирургическому вмешательству (наличие в аспирате темной несворачиваемой крови).

Нами выполнен ретроспективный анализ результатов трансвагинальной эхографии с целью изучения прогностического значения различных акустических маркеров трубного аборта. Оценивались такие признаки, как отсутствие признаков плодного яйца в матке, обнаружение «подозрительного» новообразования в проекции придатков матки и «свободной» жидкости в углублениях малого таза. На основании указанного анализа установлены чувствительность и специфичность перечисленных признаков (табл. 2).

Комментируя таблицу 2, следует отметить, что указанные признаки не



имеют самостоятельного значения без результатов тестирования ХГЧ. Так, сложно интерпретировать отсутствие плодного яйца в полости матки или «подозрительное» новообразование в проекции придатков матки, не зная о факте беременности хотя бы, по оценке мочевого теста. Действительно, отсутствие плодного яйца в полости матки при задержке менструации и/или аномальных маточных кровотечениях не может быть маркером внематочной беременности. Что касается «подозрительного» новообразования, то специфичность данного признака многократно возрастает в сочетании со «свободной» жидкостью. В свою очередь специфичность последнего достигает 100% при использовании методики «визуального» кульдоцентеза.

Таблица 2

#### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МАРКЕРОВ ТРУБНОГО АБОРТА

Ультразвуковой критерий	Чувствительность	Специфичность
Отсутствие плодного яйца в матке	82,4%	77,6%
«Подозрительное» новообразование	74,6%	94,8%
«Свободная» жидкость	42,8%	89,7%

Нами также оценены результаты соноэластографии. Установлено, что комплексное ультразвуковое исследование (режим серой шакалы + доплерография + эластография) в сложных клинических ситуациях позволяет повысить общую чувствительность трансвагинальной эхографии с 85,4% до 100%, специфичность – с 63,7% до 86,3%, общую точность – с 73,3% до 96,3%, прогностическую ценность положительного результата – с 81,2% до 95,2%, прогностическую ценность отрицательного – с 40,2% до 100% (Давыдов А.И. и др., 2015).

Кроме того, к положительным характеристикам метода можно отнести также незначительные затраты времени в рамках «стандартной» трансвагинальной эхографии, поскольку при эктопической беременности

является достаточной качественная оценка эластографического изображения. Ограничение метода – признак «голубой глаз» характерен преимущественно для прогрессирующей внематочной беременности (Давыдов А.И. и др., 2015).

Что касается применения многомерной (3D/4D) трансвагинальной эхографии для диагностики эктопической беременности, то здесь наши результаты расходятся с таковыми других авторов, указывающих на повышение эффективности ультразвуковой диагностики трубной беременности при построении пространственной карты сканирования (Есипова И.А. и др., 2017; Шишкина Т.Ю. и др., 2017). Анализ собственных результатов убеждает, что 3D/4D-методы сканирования не имеют практических преимуществ перед двухмерным режимом, поскольку для получения отчетливого объемного изображения необходимо сначала получить четкую картину в режиме 2D (Давыдов А.И. и др., 2015).

Нами были систематизированы известные акустические маркеры трубной беременности с учетом их диагностической значимости:

- 1) прямые – обнаружение плодного яйца с живым эмбрионом вне полости матки;
- 2) косвенные:
  - отсутствие плодного яйца в полости матки;
  - утолщенный за счет децидуальной реакции эндометрий;
  - «ложное плодное яйцо» в матке;
  - округлая структура с гипоэхогенным центром и гиперэхогенным кольцевидным поясом (хорион) вне полости матки;
  - образование неоднородной эхогенности в области придатков матки;
  - наличие свободной жидкости в брюшной полости;
  - «сосудистое кольцо» вокруг дифференцирующегося хориона при использовании режима ЦДК;
  - соноэластографический признак «голубой глаз» (Давыдов А.И. и др., 2015).

В литературе различных лет представлены различные данные о диагностической ценности эхографии при внематочной беременности, в том числе достаточно высокие. На наш взгляд, при данной нозологии неверно оценивать результаты ультразвукового сканирования вне связи с клиникой заболевания и показателями уровней ХГЧ в крови. Мы полагаем, что трансвагинальную эхографию целесообразно рассматривать непосредственно не как метод диагностики трубной беременности, а как метод, позволяющий либо обосновать показания к хирургическому вмешательству, либо определить дальнейший диагностический поиск (Давыдов А.И. и др., 2015).

Поэтому мы сформулировали определение «прогностическая ценность трансвагинальной ультразвуковой диагностики трубной беременности», которое подразумевает как наблюдения завершеного обследования, так и наблюдения, требующие применения других методов для подтверждения или исключения диагноза «внематочная беременность». Как показали наши исследования прогностическая ценность комплексной трансвагинальной эхографии в диагностике трубной беременности, включая результаты «визуального» кульдоцентеза, составляет 72,4%.

В то же время, при подозрении на эктопическую беременность в определенных ситуациях (по нашим данным в 55,2% наблюдений) применение комплексной ультрасонографии в качестве дополнительной метода диагностики позволяет окончательно установить диагноз и, тем самым, завершить диагностический поиск. Такими ситуациями являются:

- прогрессирующая маточная беременность;
- прогрессирующая трубная беременность (идентификация плодного яйца с элементами децидуальной оболочки плодного яйца или экстраэмбриональных структур, или эмбриона с признаками жизнеспособности в проекции придатков матки, трубного угла);
- достоверные признаки нарушенной маточной беременности;
- внутрибрюшное кровотечение (использование методики

«визуального» кульдоцентеза);

- акустическая картина перитубарной гематомы (образование/структура неправильной формы с внутренними сигналами различной эхоплотности, среди которых идентифицируются множественные эхопозитивные линии – отражение от фибрина) в сочетании со «свободной» жидкостью.

Итак, несмотря на определенный субъективизм, трансвагинальная эхография является ведущим неинвазивным инструментальным методом диагностики эктопической беременности. Информативность метода существенно повышается при соблюдении ряда условий:

- 1) совокупная оценка факторов риска трубной беременности, анамнестических данных, клинической картины, показателей ХГЧ в сыворотке крови;
- 2) комплексное применение ультразвуковых методов – режим серой шкалы + доплерография + эластография.

### **3.3. Клиническое значение тестирования сывороточного хорионического гонадотропина в качестве маркера внематочной беременности**

В наших исследованиях всем пациенткам, поступающим стационар и у которых подозревалась беременность неустановленной локализации, выполнялось определение уровней ХГЧ. На первом этапе применяли мочевые тесты, при положительном или сомнительном результате последних осуществляли количественную оценку гормона в сыворотке крови.

Как известно, мочевые тесты базируются на прямом иммунохроматографическом методе определения концентрации ХГЧ. Метод основан на взаимодействии специфических антител с ХГЧ. Антитела в тест-полосках связаны с коллоидным золотом, которое выполняет функцию визуализации: окрашивает тестовую и/или контрольную линии в розовый цвет.

При обнаружении ХГЧ в моче на тесте появляются 2 линии: тестовая и контрольная (положительный результат), при отсутствии маркера – только одна линия (отрицательный результат). Естественно, что при положительном результате уровень ХГЧ должен превышать определенные пороговые значения. Как правило, это 10 МЕ/л (мМЕ/мл). Следует подчеркнуть, что в своих исследованиях мы использовали только высокочувствительные тесты с пороговым уровнем 10 мМЕ/мл, способствующих ранней идентификации ХГЧ (приблизительно 7-й день после зачатия).

Всего тестирование ХГЧ произведено 230 пациенткам (все женщины, у которых изначально подозревалась эктопическая беременность): 124 больных с трубной беременностью, 48 – с другими локализациями внематочной, 22 – с маточной беременностью малого срока, 20 – с неполным самопроизвольным абортom, 16 – с различными нарушениями менструальной функции.

Результаты тестирования сывороточного ХГЧ представлены в таблице 3.

Как показали итоги биохимического исследования, концентрации сывороточного ХГЧ у пациенток с внематочной беременностью варьируют в достаточно широких пределах, достигая 14600 мМЕ/мл.

Однако столь высокие цифры наблюдали только при прогрессирующей беременности, когда в проекции эктопического плодного яйца визуализировали эмбрион с признаками жизнеспособности. В таких ситуациях эхографическое изображение патологической беременности было настолько типичным, что диагноз не вызывал сомнений, а тестирование ХГЧ представляло сугубо научный интерес.

Более важным являлась оценка уровней ХГЧ при подозрении на нарушенную трубную беременность у пациенток с неясной клинико-ультразвуковой картиной. У этих женщин уровни ХГЧ колебались от 18 до 3600 мМЕ/мл. Вместе с тем у большинства женщин с верифицированной трубной беременностью (104/83,8%) значения сывороточного ХГЧ были в пределах 160-1380 мМЕ/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО ХГЧ (мМЕ/мл)  
В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОК

№	Нозология	Вариации гормона	Средняя концентрация гормона	P
1	Трубная беременность прогрессирующая	1920-14600	5640 $\pm$ 354	1:2<0,05 1:3,4,5>0,05 2:3<0,05 2:4,5>0,05
2	Трубная беременность нарушенная	18-3150	766 $\pm$ 49	
3	Экстратубарная беременность	98-7700	2253 $\pm$ 234	
4	Маточная беременность прогрессирующая (3-5 недель)	5000–30 000	17330 $\pm$ 1980	
5	Маточная беременность нарушенная (3-5 недель)	3950-19400	7780 $\pm$ 911	

У пациенток с маточной беременностью малых сроков (до 5 недель гестации от предполагаемого момента оплодотворения) концентрации сывороточного ХГЧ также определялись конкретной клинической ситуацией. Прежде всего, решающую роль играл предполагаемый срок гестации. Даже при физиологической беременности сроком не более 2-х недель начальные значения ХГЧ не отличались от таковых при трубной беременности. Более того, в 14,6% наблюдений отмечали положительный тест удвоения ХГЧ при эктопической локализации трофобласта. Также широкие различия абсолютных значений ХГЧ регистрировали при нарушенной маточной беременности малых сроков – 1500-10000 мМЕ/мл.

Ретроспективное изучение результатов, полученных при тестировании сывороточного ХГЧ, позволяет обосновать ряд положений:

- 1) на ранних сроках гестации (до 2 недель) концентрации сывороточного ХГЧ при физиологической и внематочной беременностях достоверно не отличаются ( $p > 0,05$ );

- 2) свыше 3 недель беременности более чем у 90% больных с трубной беременностью (114/91,4%) концентрации сывороточного ХГЧ ниже, чем в те же сроки гестации у пациенток с нормальной маточной беременностью;
- 3) начальные значения сывороточного ХГЧ у больных с внематочной беременностью и пациенток с нарушенной маточной беременностью трубной беременностью не имеют достоверной вероятности отличий ( $p > 0,05$ );
- 4) концентрация сывороточного ХГЧ менее 10 мМЕ/мл – абсолютный признак отсутствия беременности;
- 5) применение ультрачувствительных мочевых тестов с пороговым значением определения уровня ХГЧ 10 мМЕ/мл позволяет не проводить тестирование сывороточного гормона;
- 6) не существует значений сывороточного ХГЧ, прогностических для эктопической беременности: сравнительно низкие концентрации гормона могут обнаруживаться с одинаковой частотой, как при эктопической, так и нарушенной маточной беременности;
- 7) при уровне сывороточного ХГЧ менее 2000 мМЕ/мл часто не удается идентифицировать физиологическую беременность.

Следует отметить, что важным подспорьем в диагностическом поиске при подозрении на внематочную беременность является динамическое тестирование сывороточного ХГЧ. Хорошо известен тест удвоения ХГЧ, когда уровни гормона при физиологической беременности увеличиваются почти в 2 раза за 36-часовой период. В условиях стационара требуется более скорое принятие решений. Нами установлено, что при трубной беременности концентрации ХГЧ за 18-20 часовой период увеличиваются в среднем на 32,4% (21-42%) в 59,8% наблюдениях или остаются на прежнем уровне в 41,2%. В то время как, при физиологической беременности за этот же период содержание сывороточного ХГЧ возрастает на 60-74% (в среднем – 64,4%) (рис. 13).

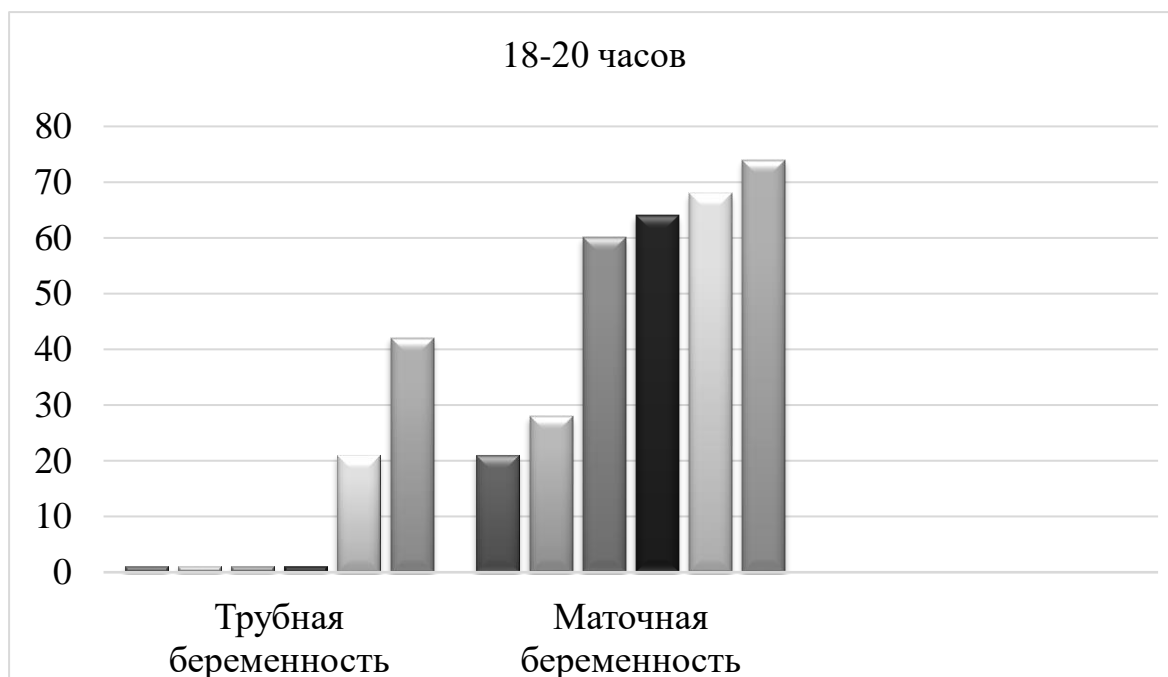


Рисунок 13. Вариации сывороточного ХГЧ при трубной и маточной беременностях за 18-20-часовой период.

У пациенток репродуктивного возраста нарушения менструального цикла, сочетающиеся с задержкой менструации, являются показанием для тестирования ХГЧ. Первоначально для этих целей целесообразно использовать ультрачувствительные мочевые тесты. При положительных результатах последних выполняют определение сывороточного гормона в динамике. Такой подход позволяет оптимизировать диагностический поиск при подозрении на внематочную беременность и своевременно поставить диагноз. Однако у такой тактики существует и обратная сторона: самостоятельно установив с помощью мочевого теста беременность, пациентка обращается в амбулаторное звено, где, не обнаружив ультразвуковые признаки маточной беременности, женщину по каналу скорой медицинской помощи направляют в стационар. Конечно, здесь проявляются ошибки организационного характера, хотя такая ситуация лишний раз подчеркивает значимость клинического исследования и второстепенность дополнительных методов диагностики.



### **3.4. Принципы обследования больных с подозрением на внематочную беременность в современных условиях**

В предшествующие годы были представлены различные алгоритмы и системы обследования пациенток с подозрением на внематочную беременность. В частности, А.Н. Стрижаков и др. (2001), А.Н. Стрижаков и А.И. Давыдов (2010) создали многокомпонентную систему обследования таких пациенток и сформулировали определение для этой системы: последовательность выполнения тех или иных диагностических мероприятий, по завершению которых в кратчайшие сроки и с минимальными затратами решается поставленная задача (установление диагноза) (Стрижаков А.Н., 2017).

В системе, разработанной под руководством академика РАН А.Н. Стрижакова в 1998 г., второй этап (после клинико-анамнестического исследования) отводился высокочастотной трансвагинальной эхографии, а третий – тестированию ХГЧ в сыворотке крови. Также свою нишу в данной системе заняли морфологическое исследование эндометрия и лапароскопия. Справедливо отметить, что авторы оговаривались, что отведенный для ХГЧ третий уровень обусловлен отсутствием возможности быстрой постановки теста. Сегодня ситуация изменилась коренным образом. Во-первых, появились ультрачувствительные мочевые тесты, позволяющие регистрировать минимальную концентрацию хорионического гонадотропина (10 мМе/мл), во-вторых, лаборатории многих клинических центров и многопрофильных стационаров оснащены анализаторами сывороточного ХГЧ. Так, в ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ определение сывороточного ХГЧ проводят круглосуточно.

Что касается морфологии эндометрия, то, как метод диагностики внематочной беременности (обнаружение феномена Ариас-Стелла, светлых желез Овербека и др.) он утратил своего значения по ряду причин:

- 1) для завершения гистологического исследования требуется не менее 72 часов, что значительно замедляет диагностический поиск;

- 2) возможность динамической оценки уровней сывороточного ХГЧ с разработанными параметрами в коротком интервале дает возможность в течение 18-20 часов оценить вероятность прогноза эктопической локализации трофобласта.

С учетом изложенного система обследования пациенток с подозрением на внематочную беременность нами представлена в следующем виде (рис. 14).

Безусловное и обязательное *первенство* остается за *клинико-анамнестическим исследованием*. Это положение не требует обсуждения, однако следует уточнить, что в большинстве ситуаций адекватное клиническое исследование позволяет изначально скорректировать диагностический поиск.

*Второй этап* – это качественная оценка уровня ХГЧ в моче с использованием ультрачувствительных тестов. В практике это условный этап, так как его можно объединить с клиническим исследованием. В любом случае достаточно быстро от момента поступления (обращения) пациентки в стационар у врача имеется информация о наличии, отсутствии беременности без уточнения ее локализации. Это также важно для специалистов ультразвуковой диагностики: срабатывает известный постулат – легче искать, если знать где. При положительном мочевом тесте выполняется забор венозной крови для количественного определения ХГЧ. Знание численных значений ХГЧ, во-первых, позволяет предположить возможную локализацию плодного яйца, сопоставив данные клинического и биохимического исследований; во-вторых, оценить динамику изменения гормона либо в покое, либо после хирургического вмешательства.

*Третий этап* – высокочастотная трансвагинальная эхография. Данный этап один из важных на уровне приемного отделения, поскольку позволяет врачу акушеру-гинекологу в кратчайшие сроки разработать оптимальную тактику ведения/лечения пациентки, в том числе обосновать показания к хирургическому вмешательству.

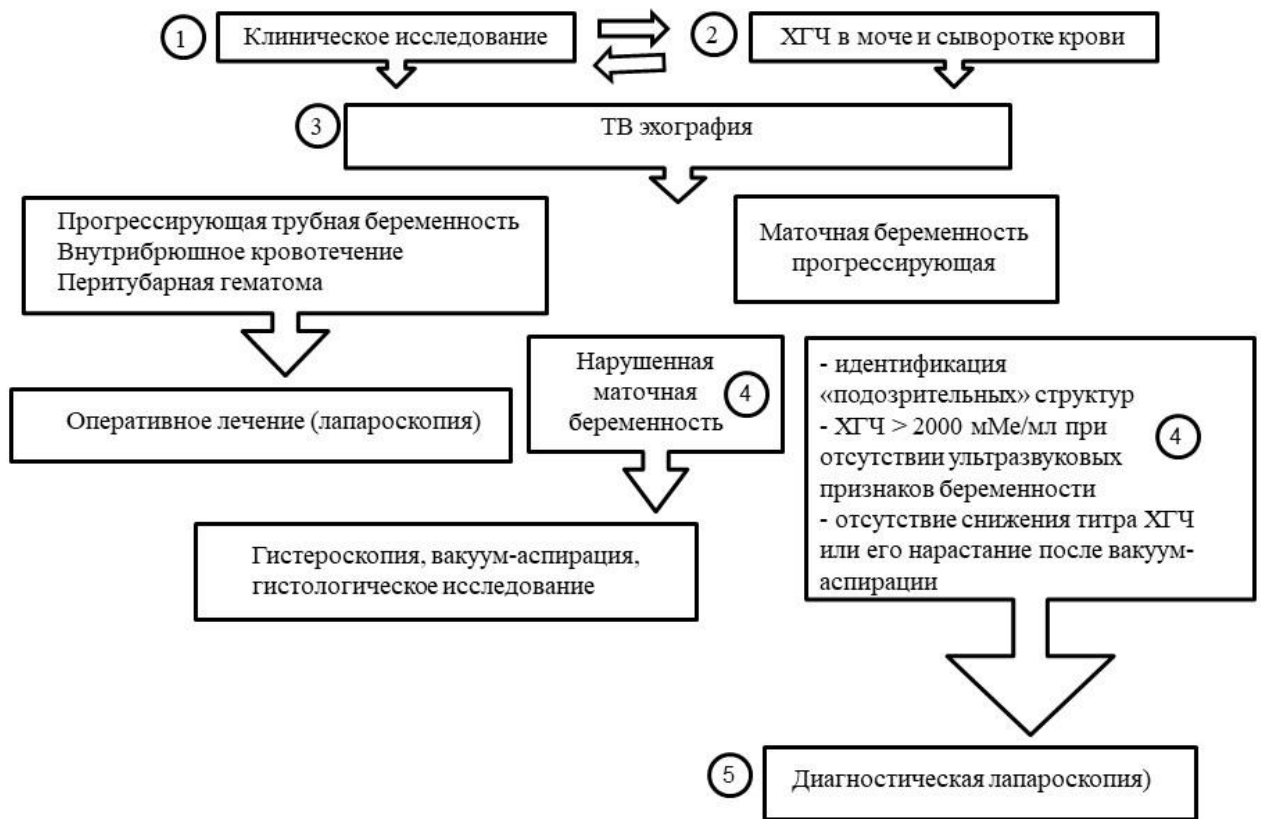


Рисунок 14. Модифицированная система обследования пациенток при подозрении на внематочную беременность.

Как ранее указывалось, возможности современного комплексного ультразвукового исследования (высокочастотный В-режим + доплерография + эластография) в сочетании с данными клинико-биохимического этапа позволяют в определенных ситуациях (55,2%) диагностический поиск. Эти ситуации детально представлены в разделе 3.2.

*Четвертый этап* диагностического поиска определяется результатами предшествующих исследований. При обнаружении признаков нарушенной маточной беременности выполняют инструментальное удаление тканей плодного яйца: гистероскопия, вакуум-аспирация содержимого полости матки с последующим морфологическим изучением полученного аспирата.

Показаниями для заключительного этапа диагностического поиска – лапароскопии – служат:

- идентификация «подозрительных» структур, расположенных в проекции придатков матки при титре сывороточного ХГЧ свыше 10 мМе/мл;
- титр сывороточного ХГЧ свыше 2000 мМе/мл при отсутствии каких-либо ультразвуковых признаков беременности; здесь нужно оговориться, что при обнаружении косвенных акустических маркеров маточной беременности (выраженная децидуализация эндометрия) допускается динамическая оценка титра ХГЧ через 18-24 часа;
- отсутствие снижения титра ХГЧ или его нарастание после вакуум-аспирации содержимого полости матки.

Роль диагностической лапароскопии при подозрении на внематочную беременность заслуживает отдельного внимания. Не вызывает дискуссий, что современная лапароскопия – видеолапароскопия с использованием эндокамер и мониторов высокой четкости представляет наиболее информативный метод оценки состояния органов брюшной полости, малого таза и позволяет детально оценить анатомию тела матки, яичников, маточных труб, а также объем кровопотери при наличии внутрибрюшного кровотечения (Адамян Л.В. и др., 2017; Стрижаков А.Н., 2017). Следовательно, лапароскопия – наиболее точный инструментальный метод диагностики трубной беременности. С указанных позиций логично предположить, что лапароскопия должна находиться в начале, а не конце диагностического поиска при подозрении на внематочную беременность. Однако ряд серьезных аспектов этой проблемы вынуждает нас строго придерживаться разработанной системы:

- 1) лапароскопия – оперативное пособие с известными рисками для здоровья пациенток; в литературе представлено достаточно большое количество публикаций, посвященных осложнениям лапароскопии, в том числе с летальным исходом вследствие газовой эмболии, ранения

полых органов, магистральных сосудов и др. (Азиев О.В., 2004; 2005; Савельева Г.М. и др., 2017; Louie M. et al., 2018; Richards L. et al., 2018); сегодня показания к диагностической лапароскопии должны быть строго обоснованы: при подозрении на внематочную беременность лапароскопия выполняется на заключительном этапе, когда результаты неинвазивных или менее инвазивных исследований не позволяют установить окончательный диагноз (Стрижаков А.Н. и Давыдов А.И., 2010; Стрижаков А.Н., 2017).

- 2) лапароскопия – это не 100% диагностика трубной беременности; согласно собственным данным, при малых сроках гестации прогрессирующей беременности не всегда удается идентифицировать значимого изменения анатомии маточной трубы; по нашим данным у 4 из 124 (3,2%) пациенток с трубной беременностью для подтверждения диагноза потребовалась повторная лапароскопия.

Мы осознанно не стали акцентировать внимание на вариантах лапароскопической картины трубной беременности. Они хорошо известны и давно описаны (Стрижаков А.Н. и др., 2001; Шахламова М.Н., 2001). Одной из задач настоящего исследования явилась оценка роли лапароскопии в комплексе диагностики пациенток, у которых клинически подозревалась внематочная беременность. Безусловно, диагностика является неотъемлемым атрибутом оперативной лапароскопии. Однако в данном контексте важно оценить ситуации, когда возникла необходимость в лапароскопии как решающем методе диагностики трубной беременности. Частота таких ситуаций в нашем исследовании 11,02% по отношению ко всем наблюдениям неуточненной локализации трофобласта и 14,5% (18 из 124) по отношению к общему числу больных с трубной беременностью.

### 3.5. Эндохирургическое лечение больных с трубной беременностью

Во всех наблюдениях трубной беременности с так называемым «стертым» клиническим течением выполнена оперативная лапароскопия. В 112 наблюдениях произведена сальпингэктомия и в 12 – сальпинготомия (органосберегающая операция). Следует отметить, что ни в одном наблюдении трубной беременности нами не использовалась медикаментозная терапия антиметаболитом метотрексатом, так как в Российской Федерации инструкцией по применению лекарственного средства не предусмотрены показания и схемы лечения внематочной беременности (Адамян Л.В. и др., 2017). Более того, ранее представленные А.Н. Стрижаковым и др. (2001) принципы медикаментозного лечения больных трубной беременностью с помощью «ультразвуковой мини-хирургии» имеют определенные ограничения:

- 1) обязательным условием подобного лечения является прогрессирование беременности, частота которой не превышает 8% по отношению ко всем трубным беременностям;
- 2) введение в просвет эктопического плодного яйца аспирационной иглы сопряжено с высоким риском кровотечения из мезосальпинкса и стенки трубы;
- 3) не ясно, что происходит в последующем с маточной трубой даже в случае успешного завершения медикаментозной терапии;
- 4) не устанавливается потенциальная причина трубной имплантации бластоцисты и, следовательно, в последующем сохраняется риск ее повторной имплантации в трубу.

При определении показаний к сальпинготомии придерживались положений Клинических рекомендаций (протокола лечения) МЗ РФ (Москва, 2017):

- 1) отсутствие разрыва стенки плодместилища;
- 2) отсутствие геморрагического шока;

- 3) необходимость сохранения репродуктивной функции;
- 4) отсутствие или заболевание контралатеральной маточной трубы (Адамян Л.В. и др., 2017).

Однако помимо показаний к сальпинготомии, существует также ряд условий, необходимых для благоприятного исхода органосберегающего вмешательства. Как показали наши исследования, таковыми являются:

- сравнительно малые размеры плодместилища (поперечный диаметр не превышает 25 мм);
- прогрессирующая трубная беременность или прерывание беременности по типу трубного аборта (т.е., сохранение целостности маточной трубы);
- отсутствие в анамнезе операций на «беременной» трубе, особенно по поводу эктопической беременности;
- отсутствие анатомических признаков воспалительного процесса в «беременной» трубе;
- локализация эктопического плодного яйца в ампулярном или истмическом отделах маточной трубы.

Техника эндохирургической сальпинготомии хорошо известна и многократно описана в различных монографиях, руководствах, статьях и диссертациях (Адамян Л.В. и др., 2017; Клиндухов И.А., 2001; Стрижаков А.Н. и др., 2001; Стрижаков А.Н., 2017).

Нами лишь внесены определенные нюансы в методику этой операции (Давыдов А.И. и др., 2003; 2010):

1. Маточную трубу фиксируют атравматичным зажимом.
2. В месте наибольшего истончения стенки трубы с помощью биполярной электрохирургии в продольном направлении создают коагуляционную зону (бороздку), длина которой зависит от размеров плодместилища;
3. Микронужницами маточную трубу вскрывают по коагуляционной линии.

4. Усиленным потоком ирригируемой жидкости (0,9% раствор NaCl), созданным с помощью канюли с усеченным конусом, выполняют гидродиссекцию эктопического трофобласта, отделяя его от стенок трубы.
5. С помощью вакуум-аппарата плодное яйцо аспирируют, при необходимости оставшиеся элементы плодного яйца удаляют широким атравматическим зажимом (Шахламова М.Н., 2001).
6. Поток ирригируемого раствора промывают просвет маточной трубы, удаляя остатки ткани трофобласта, рану на трубе оставляют открытой для заживления вторичным натяжением. При необходимости проводят точечный гемостаз биполярным инструментом с тонкими браншами (рис. 15, 16).

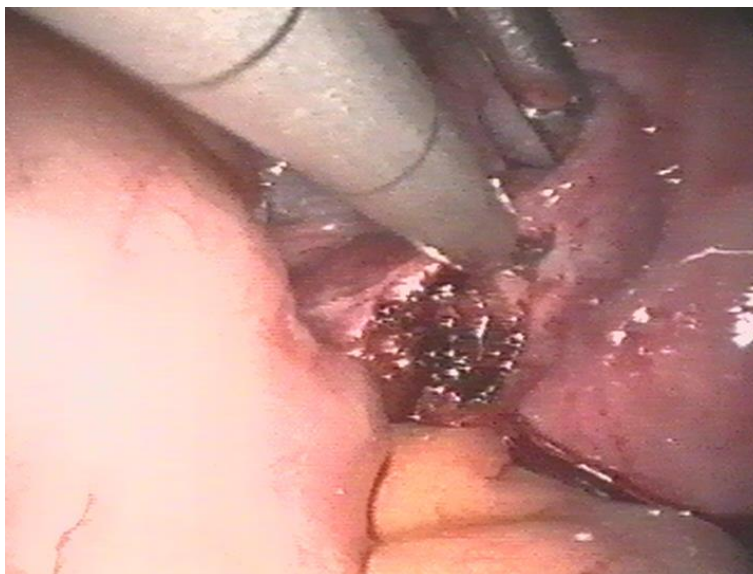


Рисунок 15. Сальпинготомия. Усиленным потоком раствора «вымывают» эктопический трофобласт.





Рисунок 16. Сальпинготомия. Рану на трубе оставляют открытой для заживления вторичным натяжением.

Всем пациенткам после сальпинготомии выполняли тестирование сывороточного ХГЧ в динамике. Ни в одном наблюдении не отмечена персистенция трофобласта, требующая дополнительных лечебных мероприятий. Справедливо заметить, что при выполнении сальпинготомии мы строго придерживались как показаний, так и условия для проведения этой операции.

Как показали наши исследования, в отношении репродуктивного потенциала женщины для лучших исходов сальпинготомии при трубной беременности необходимо минимальное термическое воздействие на стенки трубы. Поэтому большое значение в этой операции отводится гидродиссекции, использование которой позволяет бережно отсепаровать элементы эктопического трофобласта, а точечный биполярный гемостаз не вызывает значимого термического повреждения тканей маточной трубы.

Несмотря на благоприятные исходы сальпинготомии, сегодня эта операция имеет минимальную медико-социальную значимость. Во-первых, остается не ясной функциональная способность маточной трубы после

удаления эктопического трофобласта. Считается, что последний врастает в слизистую оболочку маточной трубы, нарушая ее строение и, соответственно, вызывает повреждение ресничек – основного субстрата в механизме миграции яйцеклетки. Во-вторых, статистическими исследованиями установлено, что риск повторной трубной беременности в оперированной маточной трубе достигает 25% (Garrett A.M. et Vukov L.F., 1996; Silva P.A. et al., 1993). Наконец, с широким внедрением экстракорпорального оплодотворения, усовершенствованием его методик целесообразность сальпинготомий отошла на второй план.

Соответственно у 112 больных с трубной беременностью произведена органоуносящая операция – сальпингэктомия. Необходимо подчеркнуть, что все эти наблюдения можно условно разделить на две большие группы: (1) реализованная репродуктивная функция при сохраненной контралатеральной трубе и (2) отсутствие условий для органосберегающего лечения. Условно, поскольку у большей части пациенток имелись как первые, так и вторые факторы. Итак, частота показаний к сальпингэктомии в наших исследованиях распределилась следующим образом (абсолютное количество/%):

- наличие в анамнезе родов и здоровых детей – 86;
- перитубарная гематома или гематома мезосальпинкса – 24;
- большие размеры плодовместилища – максимальный поперечный размер свыше 30 мм – 18;
- распространенный спаечный процесс в полости малого таза и/или вовлечение в спаечный процесс «беременной» трубы – 18;
- разрыв маточной трубы – 16;
- беременность в ранее оперированной трубе по поводу трубно-перитонеального бесплодия или эктопической беременности – 12;
- интерстициальная трубная беременность – 9;
- инфицированная или «старая» трубная беременность – 6.

Таким образом, несмотря на прогресс в эндохирургии, совершенствование видеомониторинга, инструментария и методов гемостаза, по-прежнему наиболее частой операций при трубной беременности остается сальпингэктомия. Это, связано, прежде всего, с широким распространением экстракорпорального оплодотворения, с одной стороны, и отсутствием условий для органосохраняющего лечения, с другой. Как показали наши исследования, технически сальпинготомию можно выполнить даже при разрыве маточной трубы. Однако, понимая, что в таких ситуациях, оставляя орган, проблема не только не решается, но и, напротив, усугубляется вследствие рисков персистенции трофобласта, развития повторной трубной беременности, следует признать целесообразным отказаться от неоправданной сальпинготомии в пользу экстракорпорального оплодотворения при наличии к нему показаний.

Другой вопрос, который требует обсуждения – противопоказания к оперативной лапароскопии при трубной беременности. При этом речь идет не об общепризнанных показаниях к лапароскопии в целом (декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек и др.), а, в первую очередь, объеме внутрибрюшной кровопотери. В Клинических рекомендациях МЗ РФ нет четких указаний по данному аспекту. Приводится равное отношение и к лапароскопии, и к чревосечению (Адамян Л.В. и др., 2017).

Действительно, в сложной клинической ситуации хирург должен определить выбор метода оперативного пособия без неблагоприятных последствий для пациентки. Тем более, что «... главная задача в лечении кровопотери и геморрагического шока: остановка кровотечения! ... время между постановкой диагноза и началом хирургической остановки кровотечения должно быть минимизировано ... оставаться в пределах «золотого часа». Время – вот приоритетная цель в борьбе с кровотечением, а не объем кровопотери» (Адамян Л.В. и др. Протокол лечения МЗ РФ, Москва, 2017). В литературе многократно обсуждалась проблема лапароскопии и объема гемоперитонеума.

Большинство авторов пришли к заключению, что предельный объемом внутрибрюшного кровотечения для лапароскопии – 2000 мл. На наш взгляд, помимо предполагаемого объема гемоперитонеума нужно учитывать ряд других важных показателей – индекс массы тела пациентки, частота дыхания, артериальное давление, сознание и др. В целом следует руководствоваться определением массивной кровопотери:

- замена одного ОЦК в течение 24 часов;
- переливание более 10 доз эритроцитов в течение 24 часов;
- потеря более 50% ОЦК в течение 3 часов;
- кровотечение более 150 мл/мин;
- требование немедленного переливания 4 доз эритроцитов в соответствии с потерями;
- кровопотеря более 30% ОЦК (Адамян Л.В. и др., 2017).

Именно массивная кровопотеря должна рассматриваться в качестве абсолютного противопоказания к оперативной лапароскопии, а ряд других ситуаций можно отнести к относительным противопоказаниям, в частности многократные вмешательства на органах брюшной полости, осложненное течение предшествующих послеоперационных периодов, недостаточная квалификация хирурга и др.

#### **Глава 4. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВНЕТУБУЛЯРНЫМИ ФОРМАМИ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Как известно, наиболее грозным осложнением внематочной беременности является геморрагический шок вследствие массивной кровопотери, обусловленной разрывом плодместилища. Именно это осложнение лидирует в структуре причин материнской смертности от внематочной беременности. Как правило, массивная кровопотеря сопутствует внетубулярным формам эктопической локализации трофобласта, частота которых среди всех внематочных беременностей составляет 4-6% (Адамян Л.В. и др., 2017; Committee on Practice Bulletins – Gynecology, 2018). Учитывая частоту экстраутубулярных локаций трофобласта, они составляют группу, так называемых, редких форм внематочной беременности (Стрижаков А.Н., 2017).

Несмотря на сравнительно низкую частоту внетубулярных внематочных беременностей, они представляют важную медико-социальную проблему. С одной стороны, как указывалось выше, эти формы являются наиболее частой причиной массивной кровопотери, с другой – расширился спектр локализации редких форм внематочных беременностей. Неслучайно в Международном классификаторе болезней 11-го пересмотра (МКБ-11, который Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала в июне 2018 г.), в отношении внетубулярных локаций эктопического трофобласта сделан акцент на «других уточненных форм внематочной беременности (JA01.Y)», а конкретные локализации представлены яичниковой беременностью (JA01.2) и абдоминальной беременностью (JA01.0). Причем выделение абдоминальной беременности в МКБ-10 и МКБ-11 объясняется тем, что при данной форме возможно родоразрешение живым ребенком (JB23.3) и оказание медицинской помощи матери в случае рождения жизнеспособного плода (JA86.6) (Давыдов А.И. и др., 2019).

Сегодня экстратубулярные формы внематочной беременности – один из самых спорных аспектов акушерства и гинекологии, особенно касающиеся их лечения.

На базе клинической больницы имени С.С. Юдина ДЗМ под нашим наблюдением находились 48 пациенток, у которых диагноз «эктопическая беременность» верифицирован данными морфологического исследования макропрепарата, полученного во время операции.

В 42 (87,5%) наблюдениях эктопический трофобласт локализовался за пределами маточных труб. В 29 из 48 (60,41%) наблюдениях имела место шеечная нидация, в 9 (18,75%) – яичниковая и в 4 (8,33%) – беременность диагностирована в рубце на матке после кесарева сечения (caesarean scar pregnancy, CSP) (рис. 17).

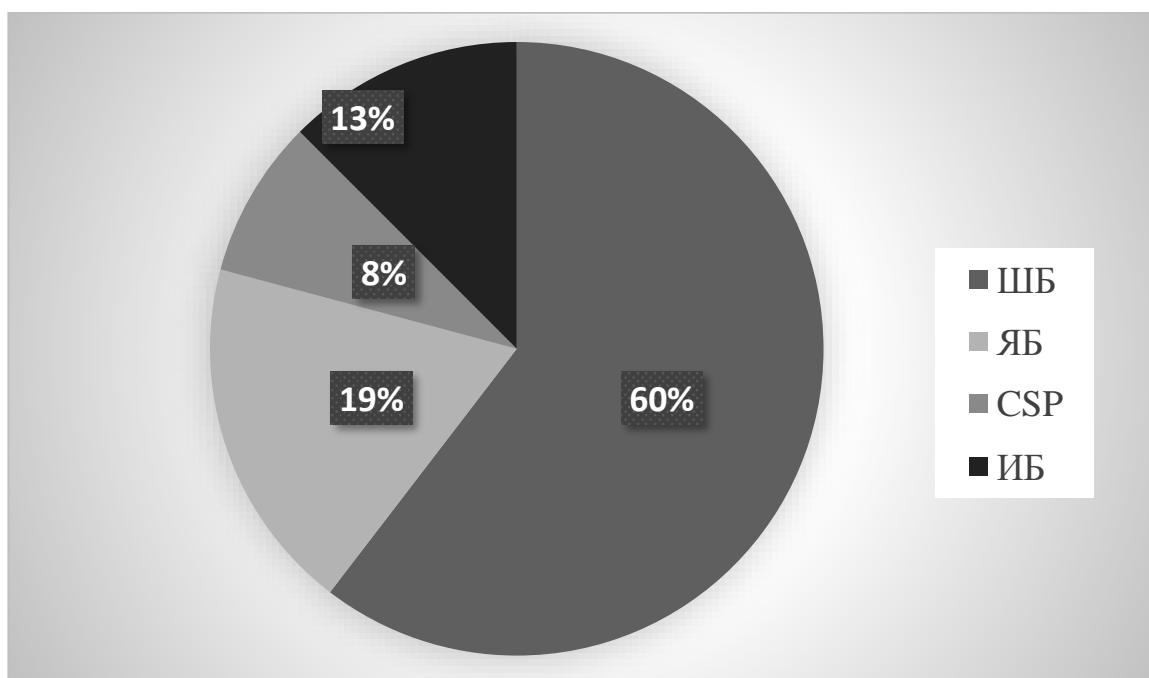


Рисунок 17. Частота редких форм внематочной беременности

ШБ – шеечная беременность

ЯБ – яичниковая беременность

CSP – беременность в рубце на матке после кесарева сечения

ИБ – интерстициальная беременность

Также мы сочли необходимым включить в настоящее исследование 6 (12,5%) пациенток с интерстициальной трубной беременностью малого срока (interstitial ectopic pregnancy, IEP). В МКБ-11 для трубной беременности не делаются различия в зависимости от места прикрепления трофобласта. Трубная беременность описывается как состояние, характеризующееся имплантацией эмбриона в маточную трубу (ампулу, перешеек, интерстициальный отдел) во время беременности (a condition characterized by implantation of the embryo within the fallopian tube (ampullary, isthmus, interstitium) during pregnancy). Однако у этих пациенток имелись условия для эндохирургического внутриматочного лечения, что само по себе является редкой ситуацией (Давыдов А.И. и др., 2019).

#### **4.1. Клиническая характеристика больных с внутубулярной эктопической беременностью**

В настоящем разделе нами объединены клинические характеристики всех пациенток с экстраубулярными формами внематочной беременности. Во-первых, их клинико-anamнестические принципиально не отличались в зависимости от места нидации эктопической трофобласта, во-вторых, наблюдения отдельных локализаций были немногочисленные, чтобы обнаружить определенную закономерность.

Возраст пациенток этой группы варьировал от 18 до 40 лет, составив в среднем  $30,4 \pm 2,9$  лет.

У большинства пациенток данной группы (40/83,73) менархе наступило в 12-13 лет, позднее начало менструаций отмечено только в 2 (4,1%) наблюдениях. Продолжительность менструального цикла у 36 (75%) пациенток находилась в пределах 26-30 дней; удлиненный цикл (свыше 35 дней) отмечен у 5 (6,4%) женщин. Длительность менструального кровотечения во всех наблюдениях не превышала 7 дней. Жалобы на обильные менструации

предъявляли 22 (45,3%) пациентки, а 12 (25%) отмечали дисменорею различной степени тяжести.

Большинство больных с редкими формами внематочной беременности (39/81,2%) начали половую жизнь до 20 лет, а на раннее начало половой жизни (до 17 лет) указали 16 (33,3%) опрошенных.

Анализ репродуктивной функции показал, что только у 4 (8,3%) пациенток данная беременность (внематочная) была первой. Соответственно ранее беременности были у 28 (58,3%) больных, роды в анамнезе имели 22 (45,8%) пациентки: через естественные родовые пути – 8 (16,7%), путем операции кесарево сечение – 14 (29,2%) женщин.

До наступления настоящей (эктопической) беременности первичное бесплодие отмечали 4 (8,3%) пациентки, вторичное – 6 (12,5%). Длительность как первичного, так и вторичного бесплодия варьировала от 2 месяцев до 3 лет.

Среди перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто встречались воспалительные заболевания матки и ее придатков – 32 (66,7%), у 11 (22,3%) женщин – после искусственного прерывания беременности. В анамнезе эктопия шейки матки имела место у 34 (70,8%) обследованных. Аномальные маточные кровотечения различных форм и генеза отмечали 19 (39,5%) больных внематочной беременностью. Ранее оперативные вмешательства на придатках матки по поводу цистаденом, эндометриоидных кист яичников, трубно-перитонеального бесплодия перенесли 7 (14,6%) пациенток.

К моменту обнаружения внематочной никто из пациенток предохранялся от нежелательной беременности. Более того, у 11 (22,9%) из них внематочная беременность наступила на фоне различных вспомогательных репродуктивных технологий (перенос эмбриона, инсеминация, стимуляция овуляции).

Из сопутствующей экстрагениальной патологии у пациенток с внетубарной внематочной беременностью отмечены заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит) – 22



(45,8%), мочевыделительной (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цистит) – 6 (12,5%), эндокринной (сахарный диабет) систем – 2 (4,1%).

Клиническая симптоматика внематочной беременности отличалась выраженным многообразием и определялась локализацией трофобласта. Общими признаками для всех локализаций были: задержка менструации (100%) и аномальные маточные кровотечения различной интенсивности (42/87,5%). Боли различной интенсивности отмечали 24 (50%) пациенток, которые преимущественно имели тянущий характер.

#### **4.2. Шеечная беременность: диагностика, методология и отдаленные результаты эндохирургического лечения**

Согласно литературным данным и собственным наблюдениям, в структуре внематочных беременностей по частоте встречаемости шеечная беременность занимает одно из первых мест. По разным оценкам ее частота по отношению к родам достигает 1:18000, а в популяции варьирует в пределах 0,1–0,4% (Адамян Л.В. и др., 2017; Давыдов А.И. и др., 2018; 2019; Стрижаков А.Н., 2017).

Гистологическое строение шейки матки характеризуется наличием фиброзной, мышечной и эластичной тканей. Преобладает рыхлая соединительная ткань, а на долю гладкой мышечной ткани приходится только 15%; слизистая оболочка канала шейки матки представлена однорядным высоким цилиндрическим эпителием (Кондриков Н.И., 2008). Благодаря этим особенностям ворсины хориона из-за отсутствия в эндоцервиксе активного функционального слоя достаточно быстро проникают в глубину шейки матки, разрушая ее ткани и кровеносные сосуды; также возможно прорастание ворсин хориона в параметрий (Стрижаков А.Н. и др., 2014). Именно поэтому одним из ранних клинических симптомов шеечной беременности является длительное и безболезненное маточное кровотечение, возникшее после непродолжительной

задержки менструации (Адамян Л.В. и др., 2010; Давыдов А.И. и др., 2003; Стрижаков А.Н. и др., 2014).

Потенциальные причины развития шеечной беременности связывают с факторами, которые могут служить препятствием нормальной имплантации бластоцисты. Среди них выделяют дистрофические повреждения эндометрия вследствие травмы во время аборта, диагностического выскабливания слизистой тела матки; эндометрит; генитальный эндометриоз; подслизистую миому матки; синдром Ашермана; использование внутриматочной контрацепции; кесарево сечение; консервативное лечение шеечной беременности в анамнезе; аномалии развития матки; изменения способности плодного яйца к nidации (Адамян Л.В. и др., 2010; 2017; Давыдов А.И. и др., 2015; Стрижаков А.Н. и др., 2014). Также увеличение частоты шеечной беременности ассоциируют с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий (Давыдов А.И. и др., 2015; 2017).

Длительность клинических симптомов у пациенток с шеечной беременностью до госпитализации в стационар колебалась от нескольких дней до 2 месяцев, составив в среднем  $14,29 \pm 0,7$  дней. Больные предъявляли жалобы на задержку менструации (100%) и безболезненные маточные кровотечения различной интенсивности – от скудных до умеренных (100%). При объективном исследовании у 14 (48,3%) женщин регистрировали увеличение шейки матки, ее асимметрию и размягчение, однако только у 5 из них (17,2%) – констатировали феномен «песочных часов», когда величина шейки матки превышала таковую тела матки (Давыдов А.И. и др., 2015).

Соответственно в 15 (51,7%) наблюдениях в ходе гинекологического исследования каких-либо изменений со стороны матки и ее придатков не обнаружено, а диагноз был установлен на основании результатов трансвагинальной эхографии.

В наших исследованиях высокочастотная трансвагинальная эхография выступала в качестве ведущего метода диагностики шеечной беременности, а

оценка уровня сывороточного ХГЧ лишь констатировала факт беременности. Следует отметить, что сегодня трансвагинальное ультразвуковое сканирование во всем мире признано основополагающим методом диагностики, по своей информативности не уступающее магнитно-резонансной томографии (Давыдов А.И. и др., 2015; Taran F.A. et al., 2015).

Анализ результатов ультразвукового исследования показал, что наиболее часто встречались признаки, которые причисляют к прямым акустическим маркерам шеечной беременности:

1) идентификация плодного яйца и хориона в резко расширенном канале шейки матки в сочетании с такими дополнительными признаками, как:

- закрытый внутренний зев;
- отрицательный симптом «скольжения» плодного яйца – 20 (68,9%);

2) обнаружение с помощью энергетического доплера цветовых локусов за пределами локализации эктопического трофобласта (в толще мышцы шейки матки), интимно связанных с цветовой картиной хориона – 22 (75,8%);

3) форма матки имеет вид песочных часов – 5 (17,2%) (рис. 18).

Ряд авторов (Адамян Л.В. и др., 2010; 2017; Давыдов А.И. и др., 2015; Стрижаков А.Н. и др., 2014) выделяют ряд других, косвенных признаков эхографической картины шеечной беременности:

1) увеличение тела матки при отсутствии признаков маточной беременности и органических изменений в миометрии;

2) утолщение маточного эха, регистрация картины контуры децидуальной трансформации – резко утолщенные контуры эндометрия;

3) отсутствие признаков маточной беременности при величине сывороточного ХГЧ свыше 2500 МЕ/л (Стрижаков А.Н. и др., 2001; Panebianco N.L. et al., 2015).

Однако перечисленные признаки можно в целом отнести к косвенным акустическим маркерам внематочной беременности. Поэтому их специфичность крайне низкая. Наиболее значимым эхографическим критерием

следует считать обнаружение эктопического плодного яйца/хориона с цветовыми локусами за пределами трофобласта. Особое внимание следует уделять симптому «скольжения», который позволяет провести дифференциальную диагностику шеечной беременности с неполным самопроизвольным абортом. Действительно, при начавшемся выкидыше плодное яйцо из полости матки может спуститься в цервикальный канал и, тем самым, симулировать ультразвуковую картину шеечной беременности. Феномен «скольжения» основан на идентификации подвижности плодного яйца в цервикальном канале: при надавливании на шейку матки трансвагинальным датчиком эктопическое плодное яйцо не смещается по отношению к слизистой цервикального канала, что является достоверным признаком шеечной беременности. Напротив, изолированная подвижность плодного яйца свидетельствует в пользу неполного выкидыша маточной беременности (Давыдов А.И. и др., 2015; Стрижаков А.Н. и др., 2014).

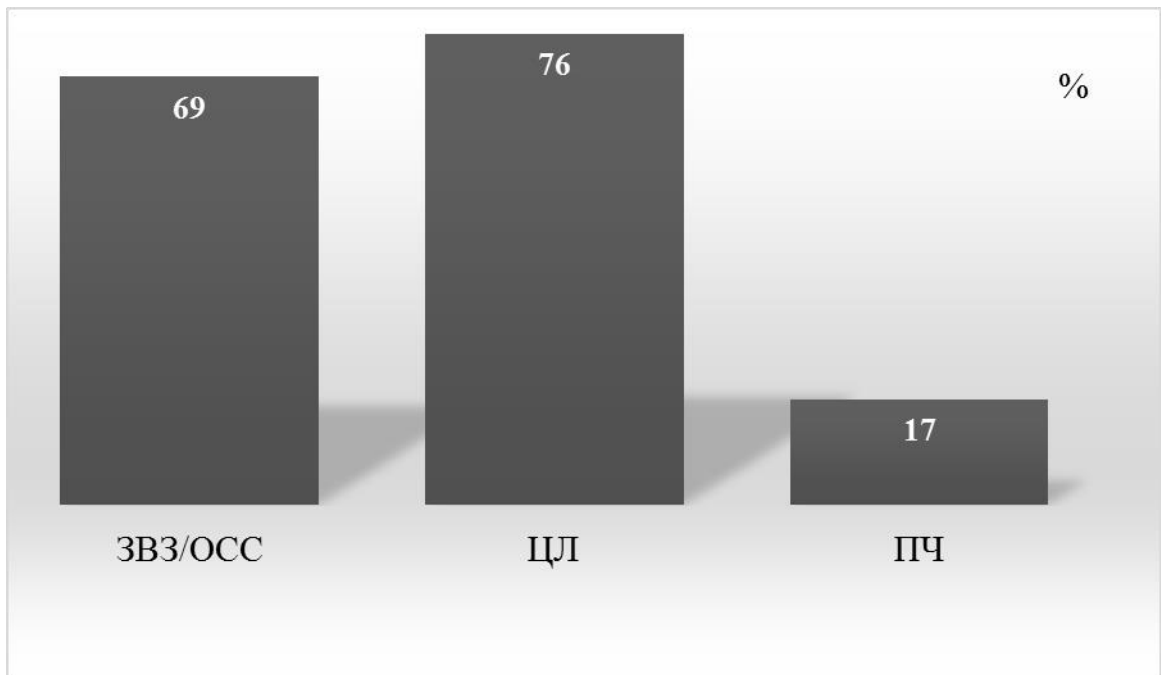


Рисунок 18. Частота ультразвуковых маркеров шеечной беременности  
 ЗВЗ/ОСС – закрытый внутренний зев/отрицательный симптом «скольжения»  
 ЦЛ – цветовые локусы  
 ПЧ – песочные часы

Немаловажное значение имеет также оценка глубины прорастания ворсин хориона в миометрий. Использование для этих целей высокочувствительного энергетического доплера позволяет, во-первых, уточнить диагноз (идентификация цветковых локусов в толще мышечной ткани шейки матки, связанных общим кровотоком с эктопическим трофобластом), во-вторых, оценить риски малоинвазивного хирургического вмешательства, т.е. насколько глубоко сосуды трофобласта проникают в толщу мышцы шейки матки.

В таблице 4 представлена прогностическая ценность различных акустических маркеров шеечной беременности.

Как показали наши исследования, для установления диагноза «шеечная беременность» оказалось вполне достаточным данных клинического исследования и трансвагинальной эхографии. В то же время, для расширения диагностического поиска, а также оценки эффективности хирургического лечения нами выполнен анализ вариаций сывороточного ХГЧ, результаты которого были сопоставлены с таковыми при трубной и физиологической беременности (табл. 5).

Анализ результатов, представленных в таблице 5 показал, что на ранних сроках развития внематочной беременности (до 2–3 недель гестации) концентрация и динамика нарастания уровня сывороточного ХГЧ достоверно не отличаются от соответствующих показателей при физиологической беременности. Однако после 3-й недели у 93% больных с шеечной локализацией трофобласта уровень этого гормона в крови существенно ниже соответствующих нормативных показателей для данного срока физиологической беременности. В то же время, если при трубной беременности численные значения ХГЧ ниже нормативных показателей как минимум в 4 раза, то при шеечной локализации плодного яйца – только в 2–2,5 раза.

Возможно, это связано с более благоприятными условиями кровоснабжения трофобласта в шейке матки по сравнению с таковыми в маточной трубе (Давыдов А.И. и др., 2015).

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ  
МАРКЕРОВ ШЕЕЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Ультразвуковой признак	Частота, абс. (%)	Прогностическая ценность, %
<i>Прямые критерии</i>		
Плодное яйцо в шейном канале	24 (82,7)	66,7
Плодное яйцо в шейном канале + закрытый внутренний зев	24 (82,7)	98,4
Плодное яйцо в шейном канале + отрицательный симптом «скольжения»	20 (68,9)	100
Регистрация цветковых локусов за пределами трофобласта (в толще мышцы шейки матки), связанных с цветовой картиной хориона в режиме энергетического доплера	22 (75,8)	100
Форма матки в виде «песочных часов»	5 (17,2)	100
<i>Косвенные критерии</i>		
Увеличение тела матки при отсутствии признаков маточной беременности и органических изменений в миометрии	23 (79,3)	6,4
Утолщение М-эха в сочетании с резко утолщенными контурами эндометрия (картина децидуальной трансформации)	36 (81,6)*	11,2
Отсутствие признаков маточной беременности при величине ХГЧ свыше 2500 Ме/мл	24 (82,7)	55,6
* включены наблюдения беременностей других локализаций		

**УРОВНИ СЫВОРОТОЧНОГО ХГЧ (МЕ/Л) ПРИ ШЕЕЧНОЙ, ТРУБНОЙ И  
МАТОЧНОЙ (ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ) БЕРЕМЕННОСТИ**

Срок гестации, недели	Шеечная беременность	Трубная беременность	Маточная беременность
4–5	750–1400	31–1050	5000–30 000
5–6	900–10000	138–5000	20 000–100 000
7–8	2700–17000	250–10800	50 000–200 000

Безусловно, в современных условиях лечение больных репродуктивного возраста должно быть минимизировано и носить органосберегающий характер. Как ранее указывалось, медикаментозная терапия внематочной беременности не регламентирована в РФ ввиду отсутствия в структуре показаний к применению метотрексата такой нозологии как внематочная беременность. Поэтому лечение больных шеечной беременностью строго оперативное, а метотрексат может быть использован только в дополнении к хирургическому вмешательству в стационарах 3-го уровня после решения этического комитета и получения информированного согласия пациентки (Адамян Л.В. и др., 2017).

В отечественной и зарубежной литературе упоминаются следующие методы хирургического лечения шеечной беременности, имеющие органосберегающий характер:

- гистероскопическая резекция ложа плодного яйца с последующей коагуляцией цервикального канала;
- селективная эмболизация маточных артерий с последующим удалением элементов плодного яйца;
- лазерная вапоризация хориального ложа с последующей тампонадой цервикального канала катетером Фолея;
- кюретаж цервикального канала после перевязки нисходящих ветвей

маточной артерии;

- наложение кругового шва на шейку матки с одновременной тампонадой цервикального канала;
- ампутация шейки матки и др. (Адамян Л.В. и др., 2012; Давыдов А.И. и др., 2014; 2015; Князев И.О. и др., 2008; Стрижаков А.Н. и др., 2001; Kochi K. et al., 2014).

Во всех наших наблюдениях шеечной беременности использовалась оперативная гистероскопия – электрохирургическая резекция и деструкция (коагуляция) ложа эктопического плодместилища. Эту методику впервые предложили и апробировали А.И.Давыдов и М.Н.Шахламова (2000). В дальнейшем А.И.Давыдовым и др. (2014; 2015) описаны и усовершенствованы принципы этой операции.

Сегодня гистерорезектоскопия успешно используется для лечения различной внутриматочной патологии. Эти аспекты хорошо известны и освещены в литературе (Давыдов А.И. и Стрижаков А.Н., 2015; Савельева Г.М. и др., 2018). Однако при шеечной беременности электрохирургическая гистерорезектоскопия имеет свои нюансы:

- 1) эндоскоп вводят в шеечный канал без предварительного расширения шейки матки, причем поступление инструмента сопровождают постоянной подачей ирригируемого раствора-диэлектрика (1,5% глицин) – оригинальная мягкая гидродилатация;
- 2) после введения гистерорезектоскопа в шеечный канал оценивают локализацию эктопического плодместилища, его величина, особенности макроскопические строения;
- 3) «холодной» петлей резектоскопа производят иссечение тканей плодного яйца до полного удаления его «свободных» фрагментов – своеобразный «кюретаж», который позволяет максимально бережно удалить элементы плодного яйца, не повреждая хориальную площадку и, тем самым, избежать активного кровотечения из ложа



эктопического трофобласта;

- 4) после максимального освобождения шейечного канала выполняют деструкцию эктопического хориона с помощью электрода-шара в режимах «резка + коагуляция», а также чистая «коагуляция»;
- 5) на заключительном этапе операции выполняют ревизию полости матки, кюретаж ее стенок с целью удаления децидуального эндометрия (Давыдов А.И. и др., 2014;2015; Давыдов А.И. и Стрижаков А.Н., 2015) (рис. 19-24).

Длительность операции варьировала от 15 до 25 мин, составив в среднем  $21,3 \pm 3,4$  мин. Все пациентки выписаны домой не позднее 3-х суток. Клинический эффект гистерорезектоскопии оценивали через 2, 30 и 90 дней после операции, а также в отдаленном периоде – спустя 1–15 лет (ретроспективный анализ).

Основными критериями эффективности эндохирургического лечения в ближайшем послеоперационном периоде являлись:

- снижение уровня сывороточного ХГЧ в 1,5 и более раза спустя 36 часов после операции;
- уменьшение размеров шейки матки, как по данным объективного исследования, так и ультразвукового сканирования;
- восстановление менструального цикла (Давыдов А.И. и др., 2014;2015; Давыдов А.И. и Стрижаков А.Н., 2015).

Ни в одном наблюдении не отмечена персистенция эктопического трофобласта (у всех женщин констатировали значимое снижение сывороточного ХГЧ), а спустя 30 дней после операции у всех пациенток восстановилась анатомия шейки матки, а к 46-м суткам (максимальный срок) – наступила менструация. В дальнейшем пациенткам была рекомендована контрацепция с использованием комбинированных эстроген-гестагенных средств в течение 6 месяцев.



Рисунок 19. Допплерография сосудов эктопического трофобласта в режиме энергетического доплера



Рисунок 20. Внутри шейного канала визуализируется мощное вертикальное сращение (потенциальный фактор эктопической nidации трофобласта)

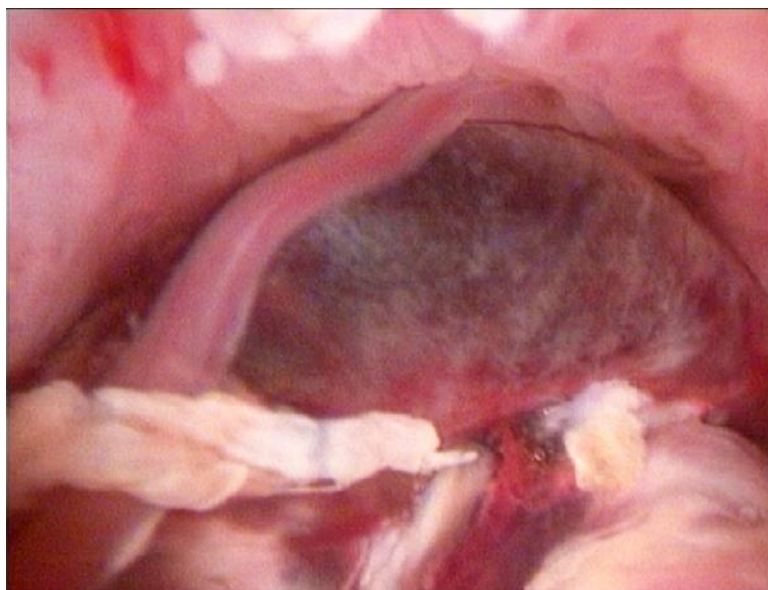


Рисунок 21. Ненарушенное эктопическое плодное яйцо.  
Визуализируются эмбрион и экстраэмбриональные структуры.



Рисунок 22. Эмбрион, обращенный к окуляру каудальным концом,  
обнаружен после «мягкого» удаления оболочек плодного яйца «холодной»  
петлей резектоскопа

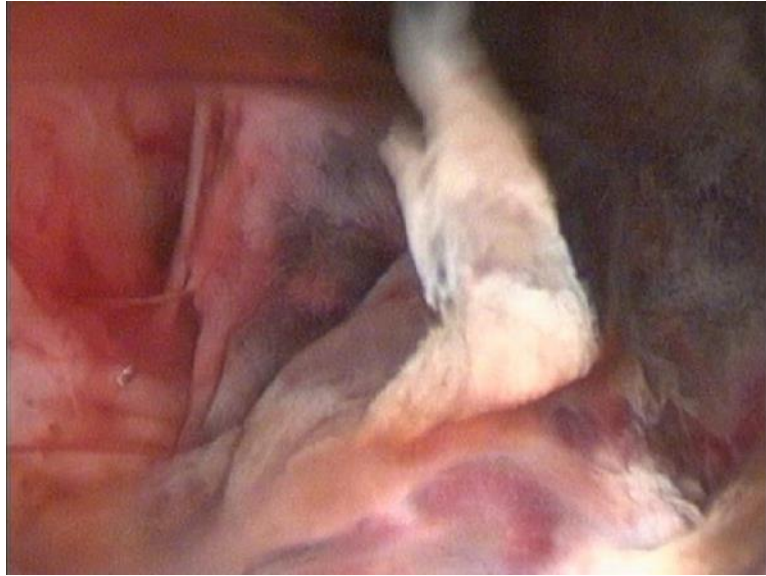


Рисунок 23. Отдельно от элементов эктопического плодного яйца идентифицируется децидуальный эндометрий



Рисунок 24. Деструкция ложа эктопического плодного яйца электродом-шаром

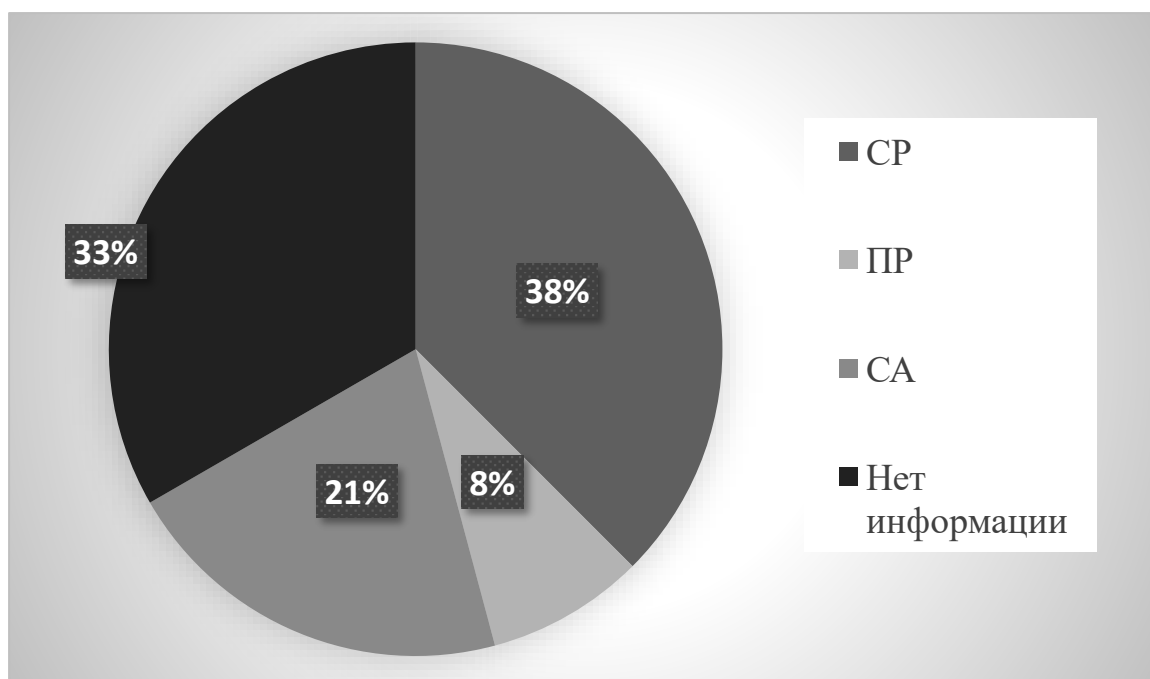


Рисунок 25. Исходы последующих беременностей после эндохирургического лечения больных с шейечной беременностью

CP – срочные роды

ПР – преждевременные роды

СА – самопроизвольные аборт

Ретроспективно (включая результаты 3-15-летнего периода) беременность наступила у 16 из 24 (66,7%) пациенток, доступных для анкетирования. У 9 (37,5%) из них она закончилась срочными родами, у 2 (8,33%) – преждевременными родами, у 5 (20,8%) – самопроизвольным прерыванием беременности в 1-м триместре (рис. 25).

Нами не отмечены такие серьезные интраоперационные осложнения гистерорезекции шейечной беременности, как кровотечение из шейки матки и перфорация матки (имели место только 2 наблюдения легкой гипонатриемии, легко купированной после инфузии 0,9% раствора NaCl). Отсутствие осложнений можно объяснить двумя факторами:

- 1) к началу использования оперативной гистероскопии для лечения больных с шейечной беременностью в коллективе имелся богатый опыт

таких гистерорезектоскопических операций, как абляция эндометрия, трансцервикальная миомэктомия, рассечение внутриматочной перегородки, внутриматочных сращений;

- 2) на первых этапах освоения методики мы целенаправленно ограничивались наблюдениями прогрессирующей шеечной беременности сроком гестации до 6 недель;
- 3) в целом органосберегающее лечение шеечной беременности требует соблюдения определенных условий, а именно:
  - срок гестации не более 7 недель;
  - беременность прогрессирует или отсутствует активное кровотечение из шейки матки;
  - по данным трансвагинальной эхографии с цветным доплеровским картированием кровотока эктопического трофобласта инвазия последнего не выходит за пределы шейки матки (Давыдов А.И. и др., 2014; 2015; 2019; Рубина Е.В. и др., 2018).

Итак, в структуре внетубарных форм внематочной беременности наиболее часто мы наблюдали шеечную локализацию трофобласта – 29 (69,04%). Такую закономерность в отношении шеечной беременности отмечали ряд других исследователей (Давыдов А.И. и др., 2014; 2015). Достаточно сложно объяснить увеличение частоты шеечной беременности в целом, так как ее общепризнанные этиологические факторы (дистрофические процессы в эндометрии, синдром Ашермана, эндометрит, погрешности в протоколе переноса эмбриона и др. (Давыдов А.И. и др., 2017; Alalade A.O. et al., 2017) не всегда укладываются в логическую цепочку генеза патологической имплантации бластоцисты (Давыдов А.И. и др., 2014;2015; Рубина Е.В. и др., 2017). По мнению многих авторов, одним из вероятных механизмов развития шеечной беременности считается «вторичное» прикрепление плодного яйца в эндоцервикс после самопроизвольного выкидыша в ранние сроки (Давыдов А.И. и др., 2014;2015; Стрижаков А.Н., 2017; Mangino F.P. et al., 2019).

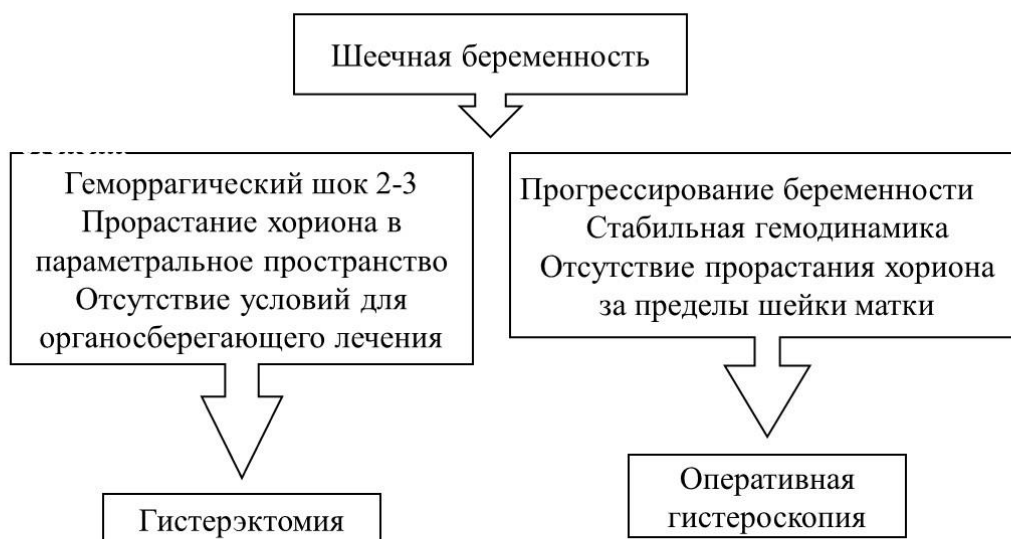


Рисунок 26. Алгоритм лечения пациенток с шеечной беременностью

Про- и ретроспективный анализ результатов обследования пациенток с шеечной беременностью позволил нам разработать алгоритм их лечения, основные положения которого опубликованы ранее в серии исследований (Давыдов А.И. и др., 2015; 2019; Рубина Е.В. и др., 2018) (рис. 26).

1. Гистерэктомия обоснована при наличии ряда факторов или их совокупности:

- 1) геморрагический шок 2–3-й степени при продолжающемся маточном кровотечении;
- 2) проращение хориона в параметральное пространство;
- 3) отсутствие условий для органосохраняющего лечения (как технических условий – отсутствие специальной аппаратуры и инструментария, так и врачебной квалификации).

Причем не учитывается ни возраст пациентки, ни паритет, поскольку гистерэктомия – высокотравматичная операция с повышенным риском

патологической интраоперационной кровопотери. Более того, в репродуктивном периоде после удаления матки нередко развивается тяжелая эндокринопатия – постгистерэктомиический синдром, существенно ухудшающий качество жизни женщины. Поэтому гистерэктомию следует рассматривать в качестве крайней меры при выборе лечения больных с шеечной беременностью (Давыдов А.И. и др., 2015; 2019; Рубина Е.В. и др., 2018).

В широком спектре современных органосберегающих технологий, используемых при шеечной беременности, оперативная гистероскопия – гистерорезектоскопическая абляция патологического трофобласта и его ложа – занимает особое место по ряду причин:

- 1) видеоэндоскопия с многократным увеличением изображения на экране монитора позволяет с высокой точностью верифицировать клинический и ультразвуковой диагнозы, верифицировать конкретную локализацию плодного яйца;
- 2) многократное увеличение операционного поля обеспечивает качественный мониторинг хирургического вмешательства;
- 3) при наличии определенного опыта и условий длительность операции не превышает 20 мин, а объем интраоперационной кровопотери трактуется как минимальный;
- 4) в ходе гистероскопии одновременно оценивается состояние эндометрия и полости матки, а также устанавливается возможная причина патологической имплантации плодного яйца; так у 4 пациенток с шеечной беременностью нами была обнаружена перегородка в шеечном канале, которая иссечена до начала основного этапа операции (Давыдов А.И. и др., 2015; 2019; Рубина Е.В. и др., 2018).

Безусловно, главная задача эндохирургического пособия при шеечной беременности – иссечь эктопический трофобласт и предотвратить объемное



кровотечение из шейки матки. В ходе настоящей работы нами разработан ряд профилактических мероприятий, способствующих предотвращению кровотечения из шейки матки при гистероскопическом лечении шеечной беременности:

- 1) удаление «свободных» элементов плодного яйца выполняют с помощью «холодной» петли резектоскопа – своеобразного «кюретажа», который следует признать наиболее бережным, позволяющим не травмировать хориальную площадку и, соответственно, избежать активного кровотечения из ложа эктопического трофобласта;
- 2) при необходимости иссечения трофобласта на глубину более 2 мм с помощью электрода-петли используют режим «резка + коагуляция» с максимальными значениями электрохирургического гемостаза (эффект 4);
- 3) непосредственно после удаления плодного яйца и иссечения эктопического трофобласта электродом-петлей (при необходимости) для дополнительной деструкции трофобласта применяют электрод-шар в режимах «резка + коагуляция», «чистая коагуляция»;
- 4) при сравнительно больших сроках гестации, наличии обширной хориальной площадки и/или бочкообразной шейке матки для уменьшения интенсивности кровотечения из ложа трофобласта на заключительном этапе операции выполняют перевязку нисходящих ветвей маточных артерий; в наших исследованиях перевязки нисходящих маточных артерий произведена в 14 из 29 наблюдений – 48,3% (Давыдов А.И. и др., 2015; 2019; Рубина Е.В. и др., 2018).

Лишь в одном наблюдении в дополнении к разработанному нами алгоритму использована эмболизация маточных артерий (ЭМА). Данный метод служит хорошей альтернативой малоинвазивным хирургическим методикам. Тем не менее, его эффективность в блокаде кровоснабжения шейки матки при

шеечной беременности не превосходит таковую перевязки нисходящих маточных артерий, а трудоемкость существенно выше. Следовательно, нет необходимости в использовании значительно более трудоемкого и затратного (в том числе по временному фактору) метода при наличии простого, быстрого, действенного и экономичного способа профилактики кровотечения из шейки матки. Как показали наши исследования, даже при глубокой инвазии эктопического трофобласта в толщу мышечной стенки шейки матки комплексное решение (гистерорезектоскопия с иссечением и деструкцией эктопического трофобласта + перевязка нисходящих ветвей маточных артерий) позволяет добиться положительных результатов (Давыдов А.И. и др., 2015; 2019; Рубина Е.В. и др., 2018).

В то же время, изолированная перевязка нисходящих ветвей маточных артерий не способна остановить кровотечение из «беременной» шейки матки и должна использоваться лишь в качестве дополняющего метода гемостаза (Давыдов А.И. и др., 2014; 2015).

Таким образом, шеечная беременность – сравнительно редкая локализация внематочной беременности. Даже в статистике многопрофильного скоропомощного стационара данная нозология может не фигурировать в течение длительного времени. Во всем мире этому заболеванию уделено большое внимание. Прежде всего, это связано с тем, что при прерывании шеечной беременности ее диагностика сопряжена с большими сложностями, которые нередко обуславливают в корне неверную тактику лечения таких больных – кюретаж стенок полости матки и шеечного канала. Лишь в ходе инструментального вмешательства, когда интраоперационная кровопотеря достигает критической массы, формулируется правильный диагноз. Однако именно такая ситуация зачастую завершается удалением матки. Поэтому при подозрении на эктопическую беременность в ходе диагностического поиска необходимо учитывать все ее возможные локализации, чтобы своевременно поставить вопрос о выборе конкретного метода лечения в конкретной

клинической ситуации (Адамян Л.В. и др., 2010; 2017; Давыдов А.И. и др., 2015; 2019; Рубина Е.В. и др., 2018; Стрижаков А.Н. и др., 2017).

#### **4.3. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения: принципы органосберегающего хирургического лечения**

Беременность в рубце на матке после кесарева сечения (CSP) нами диагностирована у 4 пациенток. В абсолютном значении это небольшое число наблюдений. Однако, учитывая частоту CSP, можно сказать, что это сравнительно высокая цифра по отношению к пациенткам с эктопической беременностью, имевших в анамнезе абдоминальное родоразрешение – 10,5%.

Ультразвуковая картина CSP достаточно типична, ее интерпретация не вызывает особых трудностей, поскольку плодное яйцо всегда локализуется в патологической нише после кесарева сечения, и всегда у этих больных наблюдается истончение рубца на матке (Рубина Е.В. и др., 2018). При CSP на эхограммах в проекции внутреннего зева на уровне послеоперационного рубца визуализируется плодное яйцо, диаметр которого варьирует в зависимости от срока гестации. Также от срока гестации зависит степень инвазии трофобласта в матку. Крайне важно оценить глубину прорастания трофобласта, учитывая, что на основании этого признака определяется тактика лечения пациентки. Для оценки глубины инвазии эктопического трофобласта мы традиционно использовали цветное доплеровское картирование (энергетический доплер) при максимальных разрешениях и глубине ультразвукового изображения. Комплексное ультразвуковое исследование позволило нам скорректировать метод и объем хирургического вмешательства (рис. 27).

Безусловно, независимо от клинической ситуации тактика лечения больных с CSP не вызывает сомнений – выполняется метропластика либо абдоминальным (лапароскопическим или лапаротомическим), либо внутриматочным доступом (оперативная гистероскопия).

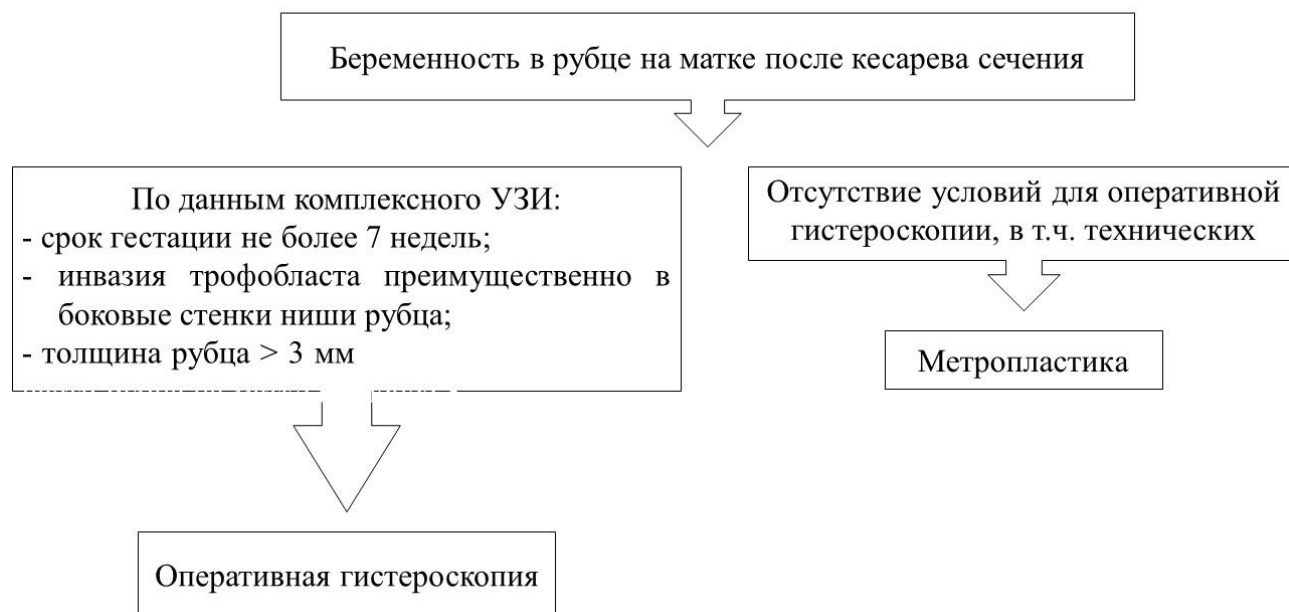


Рисунок 27. Алгоритм лечения пациенток с беременностью в рубце на матке после кесарева сечения

Абдоминальная метропластика позволяет полностью иссечь ткани эктопического трофобласта, прорастающего рубец на матке и обеспечить формирование надежного рубца на матке (Давыдов А.И. и др., 2019; Рубина Е.В. и др., 2018; Стрижаков А.Н. и др., 2016; Harb H.M. et al., 2018). Для наглядности этого положения приводим краткое описание клинического наблюдения CSP.

Пациентка К., 33 лет поступила в стационар с жалобами на тянущие боли внизу живота; из анамнеза: последняя нормальная менструация отмечена за 36 дней до обращения в клинику; менструальный цикл не нарушен; контрацепцию не использует; настоящая беременность вторая, первая закончилась оперативными родами в 2009 г. (слабость родовой деятельности). Гинекологический и соматический анамнезы не отягощены.

Обратилась к врачу поликлиники по поводу задержки менструации на 7 дней. Выполнено тестирование ХГЧ в сыворотке крови – 1980 МЕ/л, ультразвуковых признаков беременности не выявлено. Назначено определение ХГЧ в динамике, повторное УЗИ. Спустя 7 дней уровень ХГЧ поднялся до 7600 МЕ/л, на следующий день произведено УЗИ, при котором обнаружено аномально расположенное плодное яйцо с идентификацией экстраэмбриональных структур (желточный мешок, хорион, амнион). С диагнозом «Внематочная беременность» пациентка доставлена в стационар.

При обследовании в отделении стационара: объективный осмотр не выявил каких-либо особенностей, наружные половые органы развиты правильно, влагалище нерожавшей, шейка матки субконическая, покровный эпителий не изменен, наружный зев закрыт; тело матки отклонено кзади, увеличено до 6 недель условной беременности, плотное, подвижное, болезненное; области придатков матки с обеих сторон и влагалищные своды глубокие, безболезненные; выделения из половых путей слизистые; результаты трансвагинальной эхографии: матка размерами 66 × 44 × 72 мм расположена по средней линии, в retroflexio; маточное 15,3 мм, его контуры ровные, структура однородная, соответствует децидуальной трансформации; шейка матки размерами 42 × 29 мм, структура однородная; в проекции внутреннего зева на уровне предполагаемого послеоперационного рубца визуализируется плодное яйцо средним диаметром 18 мм, в структуре которого идентифицируются хорион, амнион и желточный мешок; между плодным яйцом и стенкой мочевого пузыря миометрий не идентифицируется (рис. 28, 29); правый яичник без структурных изменений, в левом – определяется округлая структура размерами 15 × 19 мм смешанной эхогенности (желтое тело); свободная жидкость, патологические образования в углублениях малого таза не обнаружены; при цветном доплеровском картировании в режиме энергетического доплера получена яркая цветовая палитра сосудов хориона (рис. 30) (Стрижаков А.Н. и др., 2016).

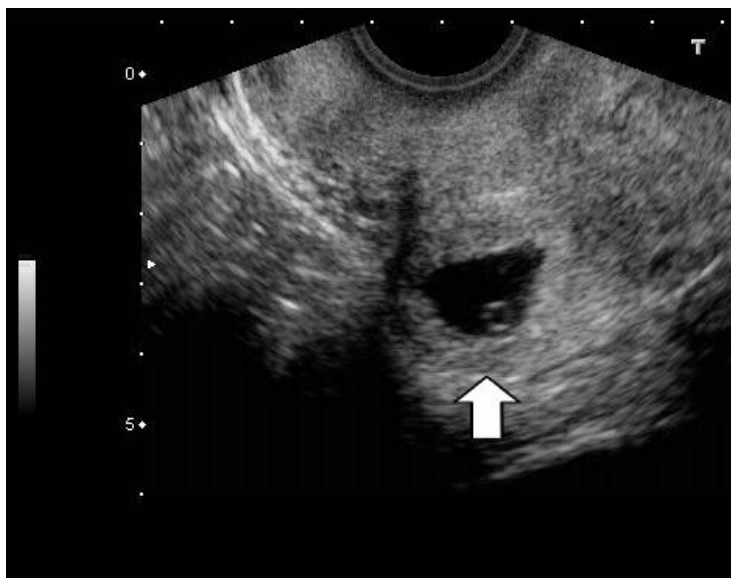


Рисунок 28. Трансвагинальная эхография.

Определяются экстраэмбриональные структуры – желточный мешок, хорион; в дистальной части плодместилища отсутствуют акустические признаки миометрия (указано стрелкой).

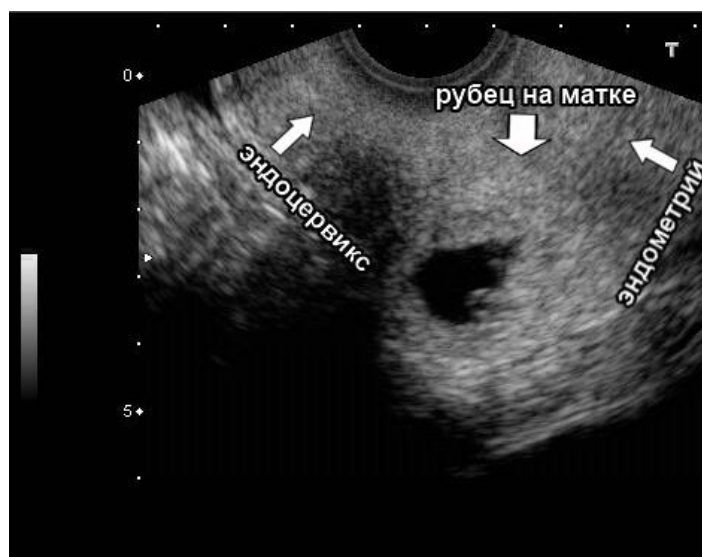


Рисунок 29. Трансвагинальная эхография.

Изолированно от плодного яйца отчетливо визуализируются слизистые оболочки матки, а также рубец на матке

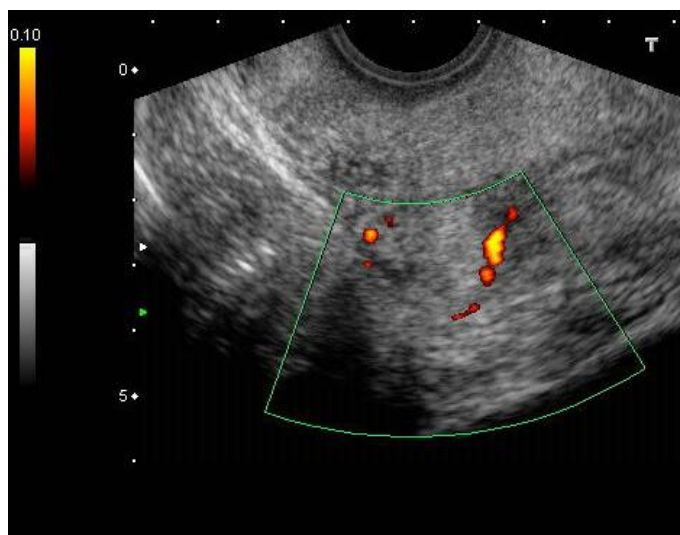
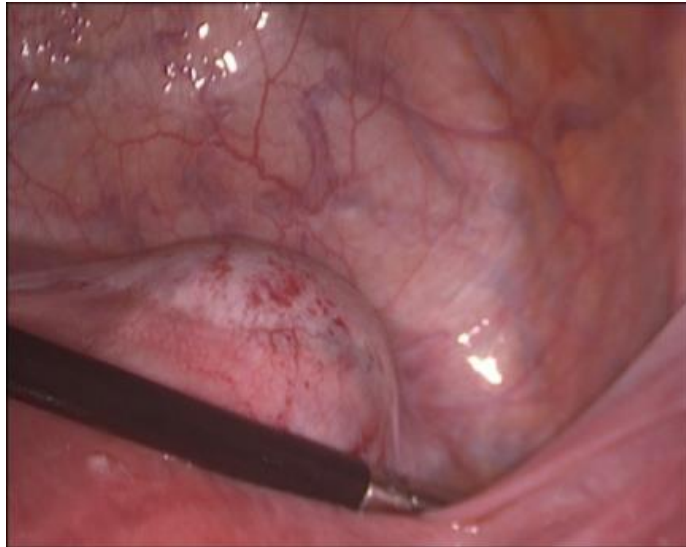


Рисунок 30. Трансвагинальная эхография в режиме энергетического доплера: оценка глубины расположения эктопического хориона.

Уровень ХГЧ в день госпитализации пациентки составил 13 650 МЕ/л. Клинический диагноз: «Беременность в рубце на матке после кесарева сечения».

Произведено оперативное вмешательство в объеме: Диагностическая (обзорная) лапароскопия. Поперечная надлобковая лапаротомия из минидоступа по линии «старого» кожного рубца. Иссечение рубца на матке с удалением элементов плодного яйца. Метропластика.

При лапароскопии: в брюшной полости скудное количество серозно-геморрагического содержимого; в проекции предполагаемого рубца на матке под предпузырной складкой определяется локальная деформация округлой формы размерами  $3 \times 2$  см, выступающее в брюшную полость сквозь ненарушенную брюшину и имеющее темно-синий оттенок (рис. 31, 32); тело матки резко отклонено кзади, увеличено до 6–7 нед условной беременности, маточные трубы и яичники без анатомических нарушений (в левом яичнике определяется желтое тело).



Рисунки 31, 32. Лапароскопия. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения.

Учитывая резкое истончение миометрия вследствие глубокой инвазии эктопического трофобласта, операция продолжена из мини-лапаротомного доступа. Мобилизована предпузырная складка брюшины, после низведения которой обнажилось и вскрылось эктопическое плодное яйцо, локализованное в рубце после кесарева сечения. Элементы плодного яйца аспирированы,



обнажена глубокая ниша, сообщающаяся с полостью матки и шейечным каналом на уровне внутреннего зева.

Ниша осмотрена, стенки ее умеренно сморщены, тканей трофобласта не обнаружено, для полного разрушения элементов трофобласта выполнена электродеструкция стенок плодместилища в режиме фульгурации. Иссечены края рубца на матке, рана восстановлена двумя рядами швов – узловым (мышечно-мышечный) и непрерывным (серозно-мышечный) по Ревердену (рис. 33).

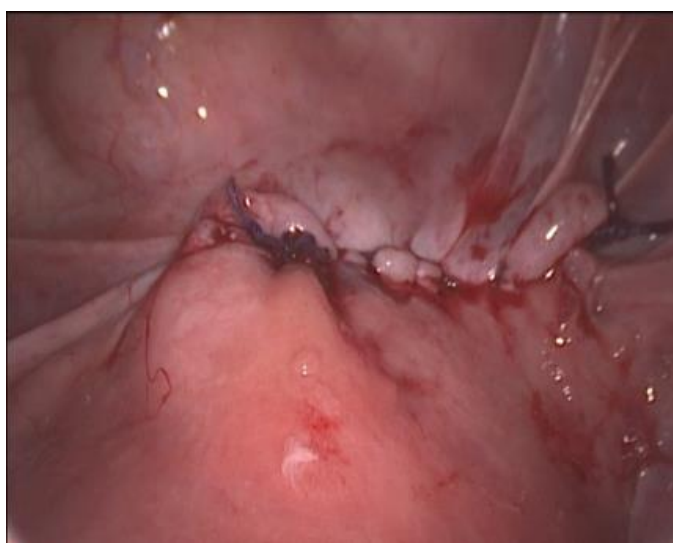


Рисунок 33. Операция завершена

Пациентка выписана из стационара на 4-е сутки после операции. Заживление раны первичным натяжением. Уровень ХГЧ в день выписки пациентки из стационара составил 2100 МЕ/л. Гистологическое заключение: элементы плодного яйца, ворсины хориона с геморрагическим пропитыванием (Стрижаков А.Н. и др., 2016).

Конечно, с одной стороны абдоминальная метропластика позволяет полностью иссечь ткани эктопического трофобласта, измененный рубец на матке и, тем самым, не только обеспечить адекватное лечение CSP, но и одновременно осуществить коррекцию несостоятельного рубца на матке после

кесарева сечения. С другой – такая операция сопряжена с риском грозных интра- и постоперационных осложнений (ранение мочевых путей, патологическая кровопотеря), обусловленных величиной и локализацией плодместилища, состоянием рубца на матке. Поэтому оперативная гистероскопия (гистерорезектоскопия, иссечение и деструкция патологического трофобласта) имеет определенные преимущества перед традиционной метропластикой в лечении больных с CSP, так как позволяет удалить эктопическое плодное яйцо, не нарушая целостность матки.

Этапы оперативной гистероскопии при CSP во многом схожи с таковыми при шеечной беременности:

- 1) поступление инструмента сопровождаются постоянной подачей ирригируемого раствора-диэлектрика, обеспечивая мягкую гидродилатацию и, соответственно, частичное отслоение элементов плодного яйца;
- 2) «холодной» петлей резектоскопа производят иссечение тканей плодного яйца до полного удаления его «свободных» фрагментов без повреждения хориальной площадки – профилактика активного кровотечения из ложа эктопического трофобласта;
- 3) после максимального освобождения рубца на матке выполняют деструкцию эктопического хориона с помощью электрода-шара в режимах «резка + коагуляция», а также чистая «коагуляция»;
- 4) на заключительном этапе операции выполняют ревизию полости матки, кюретаж ее стенок с целью удаления децидуального эндометрия (Давыдов А.И. и др., 2019; Давыдов А.И. и Стрижаков А.Н., 2016) (рис. 34-38).

В наших исследованиях длительность гистероскопической операции варьировала от 15 до 23 мин, составив в среднем  $18,5 \pm 4,5$  мин. Показателями эффективности лечения в ближайшем послеоперационном периоде считали снижение уровня сывороточного ХГЧ в 1,5 и более раза спустя 36 часов после



Рисунок 34. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. Имеются все условия для оперативной гистероскопии, главные из которых срок гестации и толщина рубца.



Рисунок 35. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. Ниша рубца выполнена тканью хориона.

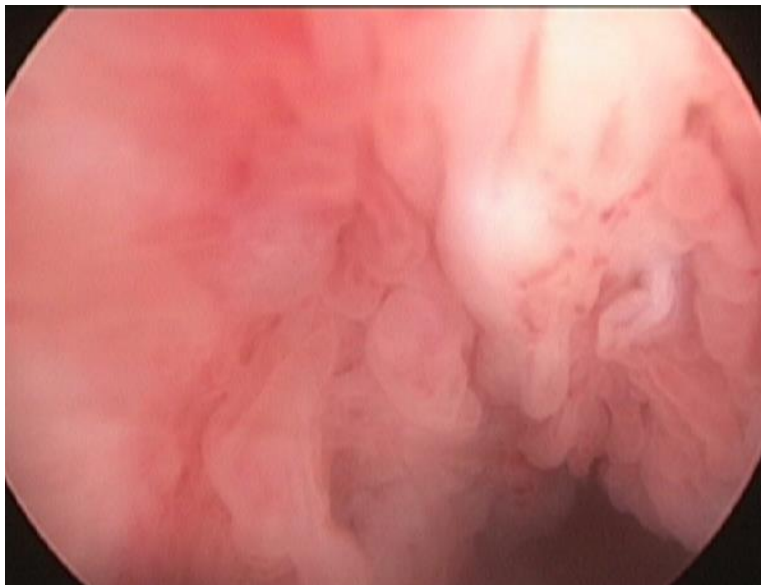


Рисунок 36. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения.  
Ниша рубца выполнена тканью хориона (другой ракурс).



Рисунок 37. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения.  
Иссечение хориальной площадки с помощью электрода-петли.



Рисунок 38. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. Деструкция хориальной площадки и гемостаз кровоточащих сосудов с помощью электрода-шара.

операции, а также отсутствие структурных изменений в рубце на матке при трансвагинальной эхографии.

Как по данным тестирования сывороточного ХГЧ, так и результатам ультразвукового сканирования ни в одном наблюдении не зарегистрирована персистенция эктопического трофобласта.

Ретроспективно маточная беременность наступила у одной пациентки, закончилась гибелью плода в сроки гестации 14-15 недель, остальные женщины беременности не планировали и использовали для контрацепции эстроген-гестагенные средства.

Анализ результатов оперативной гистероскопии показал, что при CSP внутриматочный метод имеет как свои преимущества, так и ограничения.

Достоинства оперативной гистероскопии в лечении больных с CSP заключаются в следующем:

- 1) не нарушается целостность матки и, соответственно, отсутствует необходимость во вхождении в брюшную полость;
- 2) минимальная травматичность хирургического вмешательства, которая позволяет активизировать пациенток уже спустя 60 минут после операции, а выписать из стационара в течение суток;
- 3) обеспечить полную деструкцию эктопического хориона.

Риски и ограничения метода включают:

- 1) риск перфорации матки и мочевого пузыря;
- 2) сохраняется неполноценный рубец на матке.

Если по поводу последнего фактора, то он имеет решающее значение при планировании в дальнейшем беременности (в настоящем исследовании только одна женщина была заинтересована в последующей беременности), то риски интраоперационных осложнений требуют неукоснительного соблюдения ряда важных условий:

- 1) срок гестации не более 7 недель;
- 2) по данным высокочастотной трансвагинальной эхографии с цветным доплеровским картированием инвазия трофобласта наблюдается преимущественно в боковые стенки ниши, составляющий рубец;
- 3) толщина истонченной части рубца на матке не менее 3 мм (Давыдов А.И. и др., 2019; Рубина Е.В. и др., 2018; Стрижаков А.Н. и др., 2016).

Заслуживают внимания вопросы эпидемиологии CSP. Во многих источниках литературы указывается сравнительно высокая частота этой патологии – 1:1800/1:2200 по отношению к общему количеству беременностей (Morgan-Ortiz F. et al., 2015; Rotas M.A. et al., 2006). Реальность этой цифры вызывает большие сомнения. Так, в крупном перинатальном центре, которым в частности является родильный дом при ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ, за прошедшие 10 лет произошли свыше 70 000 родов. Даже если не принимать во внимание беременности, не закончившиеся родами, то за истекший период число CSP должно составить около 35 наблюдений, что никоим образом не

соответствует действительности. Как следует из нашей работы, 3-5 наблюдений CSP может приходиться как минимум на 40 000–60 000 родов. Анализ причин столь высокой частоты установил, что большинство авторов ссылается на исследование M.A.Rotas et al. «Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management» (Беременность в рубце на матке после кесарева сечения: этиология, диагностика и тактика ведения), опубликованную в 2006 г. Авторы вывели эту частоту по анализу литературных данных за период 1966–2005 гг. (!), обнаружив лишь 112 случаев CSP (!). Еще в более ранней публикации (на которую, в свою очередь, ссылаются представленные выше M.A.Rotas et al. (2006) описаны 6 случаев CSP за 6-летний период. Ее авторы, K.M. Seow et al. (2004) вывели другую, более реальную частоту CSP – 6,1% среди всех женщин с внематочной беременностью, у которых в анамнезе имело место кесарево сечение. Действительно, оценка частоты данной формы эктопической беременности оправдана только среди женщин, имеющих рубец на матке после кесарева сечения (Стрижаков А.Н. и др., 2016).

Также следует обсудить выбор метода абдоминального хирургического вмешательства при CSP. Безусловно, лапароскопия имеет хорошо известные преимущества перед чревосечением. Однако не стоит забывать о том, что цель оперативного пособия при CSP – не только удалить эктопическое плодное яйцо, но и обеспечить полноценное формирование рубца на матке для благоприятного исхода последующей беременности. Для этого как никогда важны два момента: бережное иссечение «старого» неполноценного рубца на матке с сохранением тканей для их последующего сопоставления и наложение на матку «ручного» двухрядного затягивающего шва (Стрижаков А.Н. и др., 2016). Учитывая резкое истончение миометрия в области локализации эктопического плодного яйца, необходимость «холодного» иссечения «старого» рубца на матке (без применения высоких энергий, вызывающих ожог тканей), мы считаем оправданным применение лапаротомного доступа. Известны случаи рецидива CSP после лапароскопического лечения (Morgan-

Ortiz F. et al., 2015). С целью уменьшения риска осложнений лапаротомии оправдано использование ее минимизированной модификации – мини-лапаротомии (Давыдов А.И. и др., 2019; Рубина Е.В. и др., 2018; Стрижаков А.Н. и др., 2016).

#### **4.4. Роль оперативной гистероскопии в лечении больных с интерстициальной трубной беременностью**

Как указывалось, выше, МКБ-11 (версия 04-2019) не подразумевает отдельные формы трубной беременности в зависимости от места nidации бластоцисты. Действительно, интерстициальная беременность (в некоторых источниках литературы – угловая) не относится к редким формам внематочной беременности и, тем более, внетубарным локализациям трофобласта. В большинстве случаев интерстициальной беременности объем хирургического вмешательства заключается в удалении поврежденной маточной трубы с иссечением трубного угла. В то же время, интерстициальная беременность – единственная форма трубной беременности, когда имеется возможность применить оперативную гистероскопию в качестве самостоятельного метода лечения, используя специальные инструменты для экстракции тканей эктопического трофобласта через устье маточной трубы (Grindler N.M. et al., 2016; Procas Ramon B. et al., 2016).

Под нашим наблюдением находились 6 пациенток с интерстициальной беременностью, у которых в качестве самостоятельного метода использована оперативная гистероскопия. Ультразвуковая диагностика интерстициальной не вызывала каких-либо сложностей и основывалась на обнаружении следующих признаков:

- 1) отсутствие плодного яйца в основной части полости матки;
- 2) появление эхогенной линии между внутренней поверхностью полости матки и плодным яйцом, длиной около 10 мм, отражающей



интерстициальный отдел маточной трубы;

3) плодное яйцо, окруженное тонким слоем миометрия (Давыдов А.И. и др., 2015; Рубина Е.В. и др., 2018).

При этом плодное яйцо визуализируется в проекции одного из трубных углов матки, деформируя ее внешние контуры (рис. 39).

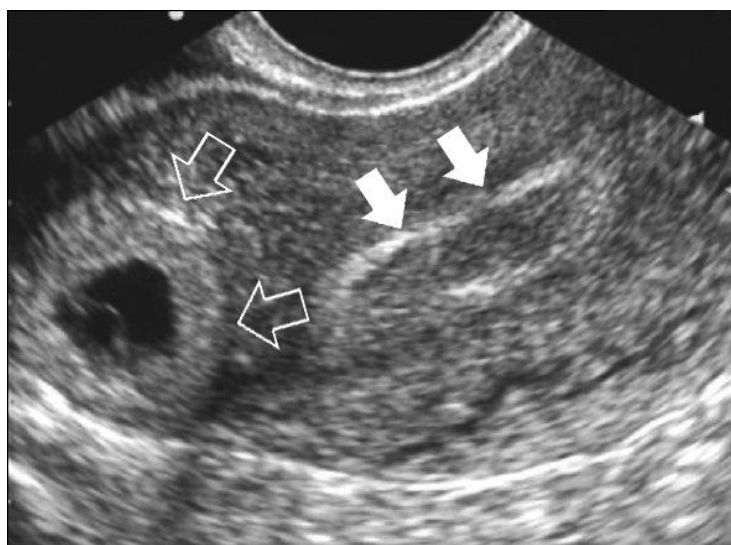


Рисунок 39. Эхограмма прогрессирующей интерстициальной беременности (прозрачными стрелками выделено эктопическое плодное яйцо, сплошной стрелкой – эндометрий)

В отличие от зарубежных коллег мы применяли оригинальную методику лечения пациенток с интерстициальной беременностью, включающую несколько этапов:

1 этап – выполняется с диагностическая гистероскопия, в ходе которой уточняется локализация плодного яйца и с помощью вакуум-аспирации удаляется децидуальная слизистая тела матки; следует уточнить, что на всех этапах операции используют гистерорезектоскоп с наружным диаметром Fr26 (9 мм), который обеспечивает наилучший обзор благодаря применению телескопов диаметром 4 мм;

2 этап – локальная гидродиссекция эктопического трофобласта постоянным давлением среды растяжения полости матки (0,9%-й раствор NaCl); цель данного этапа – добиться наибольшего отслоения элементов плодного яйца;

3 этап – электродом-крючком трофобласт отделяют от окружающих тканей (механическая диссекция), а электродом-петлей выполняют своеобразный кюретаж плодместилища; все описанные действия с электродами осуществляют при неактивированном электрохирургическом комплексе – т.е. в «холодном» режиме;

4 – этап – после максимального удаления эктопического трофобласта активируют электрод-петлю, используя биполярную электрохирургию; при этом электродом-петлей «дочищают» элементы плодного яйца, а с помощью электрода-шара добиваются его окончательной деструкции (Давыдов А.И. и др., 2019).

Длительность эндохирургического вмешательства колебалась в пределах 20-40 мин, составив в среднем  $29,6 \pm 8,8$  минут. Сравнительно длительная продолжительность оперативной гистероскопии объясняется сложностями в извлечении патологического плодместилища вследствие плотного прикрепления структур эктопического плодного яйца к окружающим тканям. Однако осложнений хирургического вмешательства, в том числе отсроченных в виде персистенции трофобласта, не отмечено.

Справедливо отметить, что нами производился тщательный отбор пациенток с интерстициальной беременностью для внутриматочной хирургии по следующим критериям:

- 1) средний диаметр эктопического плодместилища не превышает 25 мм;
- 2) отсутствуют эхографические маркеры внутрибрюшного кровотечения («свободная» жидкость, эхоплотные массы неправильной формы, локализованные в углублениях малого таза);

- 3) преимущественно интерстициальная локализация трофобласта – т.е. в патологический процесс не вовлечен перешеек маточной трубы; наблюдения со значительным повреждением истмической части исключались (Давыдов А.И. и др., 2019; Рубина Е.В. и др., 2018).

#### **4.5. Диагностика и лечение яичниковой беременности**

В ходе диагностического поиска яичниковая беременность, возможно, подозревается в последнюю очередь среди всех форм внематочной беременности. Дело не только в ее частоте встречаемости (0,4–1,3%), но и в трудностях дифференциальной диагностики прервавшейся яичниковой беременности вне зависимости от ее формы – первичной (интрафолликулярной) или вторичной (эпизоофоральной). Поскольку яичниковая беременность прерывается, как правило, в ранние сроки гестации (происходит разрыв капсулы плодместилища), ультразвуковая картина нарушенной яичниковой беременности во многом напоминает таковую желтого тела с внутренним кровоизлиянием. Более того, когда желтое тело и интрафолликулярная беременность локализируются в одном яичнике, отсутствует так называемый феномен «раздвигания». В случае эпизоофоральной беременности ее ультразвуковая картина во многом напоминает трубный аборт. Поэтому в большинстве наблюдений диагноз нарушенной яичниковой беременности устанавливается во время хирургического вмешательства или гистологического исследования удаленного макропрепарата (Давыдов А.И. и др., 2019; Рубина Е.В. и др., 2018).

В то же время, диагностика прогрессирующей яичниковой беременности не представляет каких-либо сложностей: в проекции яичника визуализируется плодное яйцо с эмбрионом, у которого регистрируются признаки жизнедеятельности – сердечная деятельность и двигательная активность. Однако прогрессирующая яичниковая беременность – еще более редкое

состояние, чем яичниковая беременность в целом (Давыдов А.И. и др., 2015; 2019).

Тактика лечения пациенток с яичниковой беременностью очевидна: выполняется резекция яичников (реже овариоэктомия) предпочтительно лапароскопическим доступом (Давыдов А.И. и др., 2019; Рубина Е.В. и др., 2018).

В наших исследованиях во всех 9 наблюдениях яичниковой беременности произведена резекция яичника. Догистологическая диагностика оказалась успешной у 6 из 9 пациенток (33,7%): у 3 больных с прогрессирующей и у 3 – с нарушенной яичниковой беременностью. Причем при нарушенной яичниковой беременности в ходе ультразвукового сканирования сделано лишь предположение о яичниковой локализации трофобласта из-за более «плотной» картины внутреннего кровоизлияния в яичник.

\*\*\*\*

Несмотря на сохраняющуюся невысокую частоту внетубулярных форм эктопической беременности, они не только не утратили своей актуальности, но и, напротив, приобретают все большую остроту. Актуальность этих форм объясняется двумя факторами: с одной стороны, они остаются главными причинами материнской смертности от внематочной беременности (главным образом, вследствие разрыва плодместилища, локализованного в интерстициальном отделе маточной трубы), с другой – их удельная частота характеризуется стабильным ростом. Поэтому первоочередная задача, которая сегодня ставится перед акушерами-гинекологами – это своевременно обнаружить «опасные» формы эктопической беременности (Давыдов А.И. и др., 2019; Рубина Е.В. и др., 2018).

Нельзя еще раз не акцентировать внимание на медикаментозной терапии экстратубарных форм внематочной беременности. В зарубежной литературе

имеется достаточно большое количество публикаций, посвященных применению антиметаболита метотрексата для медикаментозной терапии больных с эктопической беременностью, как в качестве самостоятельного метода лечения, так и в дополнение к хирургическому вмешательству (Ding W. et al., 2019; Jabeen K. et al., 2018; Tadesse W.G. et al., 2018; Yang H. et al., 2019). В международной базе данных лекарственных средств Drugbank (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00563>) среди состояний, ассоциированных с метотрексатом, указывается и внематочная беременность. Однако в реестре лекарственных средств РФ и в российской инструкции к препарату среди показаний к применению метотрексата отсутствует такая нозология. Следовательно, с правовой точки зрения на территории РФ метотрексат не может быть использован для лечения больных с внематочной беременностью (Адамян Л.В. и др., 2017; Давыдов А.И. и др., 2019; Рубина Е.В. и др., 2018; Стрижаков А.Н., 2017).

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная нами модифицированная система обследования и лечения пациенток с различными формами внематочной беременности, основанная на применении комплексной ультрасонографии, тестирования сывороточного ХГЧ, оперативной лапароскопии и оперативной гистероскопии позволяет оптимизировать диагностику эктопической беременности и обосновать дифференцированный подход к хирургическому лечению этих больных с учетом конкретной клинической ситуации.

2. Комплексное ультразвуковое исследование (режим серой шкалы + доплерография + эластография) в сложных клинических ситуациях позволяет повысить общую чувствительность трансвагинальной эхографии с 85,4% до 100%, специфичность – с 63,7% до 86,3%, общую точность – с 73,3% до 96,3%, прогностическую ценность положительного результата – с 81,2% до 95,2%, прогностическую ценность отрицательного – с 40,2% до 100%.

3. При трубной беременности концентрации сывороточного ХГЧ за 18-20 часовой период увеличиваются в среднем на 32,4% (21-42%) в 59,8% наблюдениях или остаются на прежнем уровне в 41,2%. В то время как, при физиологической беременности за этот же период содержание ХГЧ возрастает на 60-74% (в среднем – 64,4%).

4. Даже при глубокой инвазии эктопического трофобласта в толщу мышечной стенки шейки матки комплексное решение (гистерорезектоскопия с иссечением и деструкцией эктопического трофобласта + перевязка нисходящих ветвей маточных артерий) позволяет в 100% добиться положительных результатов. Вместе с тем, изолированная перевязка нисходящих ветвей маточных артерий не способна остановить кровотечение из «беременной» шейки матки и должна использоваться лишь в качестве дополняющего метода гемостаза.

5. При беременности в рубце на матке после кесарева сечения (CSP)

оперативная гистероскопия имеет как свои преимущества, так и ограничения. Главное достоинство внутриматочной хирургии – отсутствие нарушения целостности матки в сочетании полной инактивацией эктопического хориона. Ограничение – наличие конкретизированных условий, среди которых первостепенная роль принадлежит неглубокой инвазии трофобласта при толщине истонченной части рубца на матке не менее 3 мм.

6. Интерстициальная (угловая) беременность – единственная форма трубной беременности, когда имеется возможность применить оперативную гистероскопию в качестве самостоятельного метода лечения при условии преимущественно интерстициальной локализации трофобласта (в патологический процесс не вовлечен перешеек маточной трубы), а также отсутствии выраженного повреждения истмической части.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При сложности интерпретации эхограмм, «подозрительных» в отношении трубной беременности рекомендуется использовать высокочувствительный энергетический доплер, применение которого позволяет решить ряд важных задач:

- 1) обнаружить кровоток эктопического трофобласта – зоны повышенной васкуляризации по периферии патологического («подозрительного») образования;
- 2) идентифицировать внутрисердечный кровоток у эмбриона при прогрессирующей трубной беременности.

При оценке результатов тестирования сывороточного ХГЧ у пациенток с подозрением на внематочную беременность необходимо учитывать:

- 1) на ранних сроках гестации (до 2 недель) концентрации сывороточного ХГЧ при физиологической и внематочной беременностях достоверно не отличаются ( $p > 0,05$ );
- 2) свыше 3 недель беременности более чем у 90% больных с трубной беременностью (114/91,4%) концентрации сывороточного ХГЧ ниже, чем в те же сроки гестации у пациенток с нормальной маточной беременностью;
- 3) начальные значения сывороточного ХГЧ у больных с внематочной беременностью и пациенток с нарушенной маточной беременностью трубной беременностью не имеют достоверной вероятности отличий ( $p > 0,05$ );
- 4) не существует значений сывороточного ХГЧ, прогностических для эктопической беременности: сравнительно низкие концентрации гормона могут обнаруживаться с одинаковой частотой как при эктопической, так и нарушенной маточной беременности.

Для предупреждения неуправляемого кровотечения из шейки матки при



гистероскопическом лечении шеечной беременности следует придерживаться следующих рекомендаций:

- 1) удаление «свободных» элементов плодного яйца выполняют с помощью «холодной» петли резектоскопа;
- 2) при необходимости иссечения трофобласта на глубину более 2 мм с помощью электрода-петли используют режим «резка + коагуляция» с максимальными значениями электрохирургического гемостаза (эффект 4);
- 3) для дополнительной деструкции трофобласта применяют электрод-шар в режимах «резка + коагуляция», «чистая коагуляция»;
- 4) при сравнительно больших сроках гестации, наличии обширной хориальной площадки и/или бочкообразной шейке матки на заключительном этапе операции выполняют перевязку нисходящих ветвей маточных артерий.

При выборе метода лечения пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения рекомендуется придерживаться разработанного нами алгоритма (рис. 27).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	Вспомогательные репродуктивные технологии
ИР	Индекс резистентности
КТР	Копчико-теменной размер эмбриона
МКБ-11	Международный классификатор болезней 11-го пересмотра
ММП	Матриксные металлопротеиназы
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОЦК	Объем циркулирующей крови
ПИ	Пульсационный индекс
СЭГ	Соноэластография
СЭФР	Сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ТБГ	Трофобластический $\beta$ -1-гликопротеин
ХГЧ	Хорионический гонадотропин человека
ЦДК	Цветное доплеровское картирование
ЭКО	Экстракорпоральное оплодотворение
CSP	Беременность в рубце на матке после кесарева сечения
ИЕР	Интерстициальная беременность
РАРР-А	Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А
2D	Двухмерное ультразвуковое исследование
3D	Трехмерное ультразвуковое исследование
4D	Четырехмерное ультразвуковое исследование

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакимян Х.В. Факторы риска внематочной беременности / Х.В. Авакимян, Е.Г. Мельник // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. - № 11-4. – С. 581-582.
2. Адамян Л.В. Внематочная беременность у девочки 16 лет: клинический случай / Л.В. Адамян, И.Е. Колтунов, Е.В. Сибирская, С.А. Короткова, Е.Г. Моксякова // Фарматека. – 2015.- №16 (309). – С. 104-106.
3. Адамян Л.В. Внематочная (эктопическая) беременность. Клинические рекомендации (Протокол лечения) / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая, А.В. Козаченко, А.В. Куликов, А.А. Попов, Д.Н. Проценко, А.В. Пырегов, О.В. Рогачевский, О.С. Филиппов, Е.М. Шифман, Н.А. Щукина // Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2017. – С. 6-8, 9-18.
4. Адамян Л.В. Интенсивная терапия и анестезия при внематочной беременности (по материалам «Внематочная (эктопическая) беременность. Клинические рекомендации (Протокол лечения). МЗ РФ № 15-4/10/2-729 от 06.02.2017») / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая, А.В. Козаченко, А.В. Куликов, А.А. Попов, Д.Н. Проценко, А.В. Пырегов, О.В. Рогачевский, О.С. Филиппов, Е.М. Шифман, Н.А. Щукина, А.Н. Дробинская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 69-77.
5. Адамян Л.В. Комбинированное лечение женщин с шеечной беременностью / Л.В. Адамян, И.С. Чернова, А.В. Козаченко // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-2. – С. 103-108.
6. Адамян Л.В. Шеечная беременность – современный взгляд на проблему/ Л.В. Адамян, И.С. Чернова, А.В. Козаченко // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 749-754.

7. Адамян Л.В. Эктопическая беременность – новый взгляд на проблему / Л.В. Адамян, И.С. Чернова, Т.А. Демура, А.В. Козаченко // Проблемы репродукции. - 2010. - Т. 16. № 2. - С. 102-106.
8. Азиев О.В. Осложнения лапароскопической хирургии в гинекологии (диагностика, лечение, профилактика): автореф дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / Азиев Олег Владимирович. – Москва, 2004.- С. 4-10.
9. Азиев О.В. Повреждение кишечника при лапароскопии (диагностика, лечение и профилактика) / О.В. Азиев // Журнал акушерства и женских болезней. -2005. - Т. LIV., № 5. - С. 96.
10. Артюшков В.В. Опыт применения селективной эмболизации маточных артерий в лечении шеечной беременности / В.В. Артюшков, Г.А. Пенжоян, В.В. Пономарев, А.А. Жуйко, М.Э. Венгеренко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. - № 2 (163). – С. 12-14.
11. Богданович Р.Н. Взаимосвязь биохимических и иммунохимических процессов с синтезом трофобластического  $\beta$ -1 гликопротеина при физиологической и патологической беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04 / Богданович Раиса Нурисламовна. – Владивосток, 2005. - С. 6-9.
12. Буланов М.Н. К вопросу о возможностях ультразвуковой диагностики при яичниковой беременности / М.Н. Буланов, Р.Н. Горта // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. - № 2. – С. 28-42.
13. Бурлев В.А. Содержание активина а в крови при внематочной беременности / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, С.В. Павлович, Ш.М. Расулова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8-1. – С. 25-31.
14. Буянова С.Н. Брюшная беременность / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, М.А. Чечнева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. - № 5. – С. 71-74.

15. Буянова С.Н. Редкие формы эктопической беременности / С.Н. Буянова, Н.В. Пучкова, М.В. Мгелиашвили, Р.А. Барто // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 6. – С. 53-56.
16. Внематочная беременность. Национальное руководство «Гинекология» / Под редакцией Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - С. 643-651.
17. Воронцова Н.А. Алгоритм ультразвукового исследования с применением компрессионной соноэластографии в диагностике эктопической беременности / Н.А. Воронцова, В.Е. Гажонова, И.С. Белозерова, С.О. Чуркина, О.В. Хитрых, Д.С. Титов // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С. 125-129.
18. Воронцова Н.А. Анализ клинической значимости соноэластографии в ранней диагностике эктопической беременности / Н.А. Воронцова, В.Е. Гажонова, Т.А. Чернышенко, Т.А. Надольникова, И.А. Пономоренко, Д.С. Титов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 1. – С. 106-111.
19. Воронцова Н.А. Соноэластография в диагностике urgentных состояний в гинекологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Воронцова Надежда Александровна. – Москва, 2014. – С. 7-17.
20. Габидуллина Р.И. Опыт органосохраняющего лечения шеечной беременности / Р.И. Габидуллина, М.А. Мингазетдинов, Л.И. Сирматова, И.М. Шестакова // Журнал международной медицины. – 2015. – № 1 (12). – С. 59-62.
21. Габидуллина Р.И. Трудности диагностики внематочной беременности / Р.И. Габидуллина, Л.И. Сирматова, Э.М. Кислицина, С.Е. Савельев // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 5. – С. 166-170.
22. Гажонова В.Е. Соноэластография в urgentной гинекологии / В.Е. Гажонова, С.О. Чуркина, Н.А. Воронцова, А.А. Фёдорова, И.С. Белозерова,

- Е.Б. Савинова, И.А. Пономоренко, А.В. Зубарев // Медицинская визуализация. – 2012. – № 6. – С. 69-78.
23. Гудцева С.В. Критерии и сложности диагностики эктопической беременности / С.В. Гудцева, Г.А. Хуснутдинова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2. – С. 48-49.
24. Давыдов А.И. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения: диагностика и тактика лечения. / А.И. Давыдов, Е.В. Рубина // XII Юбилейный конгресс по репродуктивной медицине. Январь 2016. – С. 508-509
25. Давыдов А.И. Биологические маркеры внематочной беременности/ А.И. Давыдов, В.С. Попова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 52-62.
26. Давыдов А.И. Возможности современной эхографии в диагностике внематочной беременности различной локализации / А.И. Давыдов, Т.Е. Кузьмина, Е.В. Рубина, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 69-78.
27. Давыдов А.И. Внематочная беременность / А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова, М.А. Стрижакова, И.А. Клиндухов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 45-55.
28. Давыдов А.И. Клиническая оценка значений сывороточного уровня хорионического гонадотропина при подозрении на эктопическую беременность / А.И. Давыдов, И.А. Клиндухов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 82-84.
29. Давыдов А.И. Клиническое значение некоторых биологических маркеров беременности в диагностике трубного аборта / А.И. Давыдов, В.С. Попова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 18-23.
30. Давыдов А.И. Оценка биохимических маркеров гестации в сыворотке крови больных с эктопической беременностью / А.И. Давыдов, Е.В.

- Рубина, В.М. Пашков // X Юбилейный конгресс по репродуктивной медицине. - Январь 2016. – С. 88-89.
31. Давыдов А.И. Редкие формы внематочной беременности: методология и отдаленные результаты лечения / А.И. Давыдов, Е.В. Рубина, В.М. Пашков, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 69-75.
32. Давыдов А.И. Роль трансвагинальной эхографии в системе диагностики внематочной беременности / А.И. Давыдов, В.С. Попова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 80-86.
33. Давыдов А.И. Шеечная беременность: этиопатогенез, диагностика, методы органосберегающего лечения / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков, А.Д. Подтетенев, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 78-86.
34. Давыдов А.И. Эктопическая беременность после экстракорпорального оплодотворения: факторы риска и патофизиологические механизмы / А.И. Давыдов, Е.В. Рубина, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 50-58.
35. Давыдов А.И. Эндохирургическое лечение больших шеечной беременностью: методология и отдаленные результаты / А.И. Давыдов, Е.В. Рубина, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 16-21.
36. Давыдов А.И. Эндохирургическое лечение больших шеечной беременностью / А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перенатологии. Москва–Сургут. – 2000. – С. 64-69.
37. Демидов В.Н. Брюшная беременность – клиника, диагностика, исходы / В.Н. Демидов, С.Э. Саркисов, А.В. Демидов // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 12. – С. 94-99.

38. Дивакова Т.С. Новые технологии в лечении и реабилитации больных с эктопической беременностью методом лапароскопической хирургии: методические рекомендации / Т. С. Дивакова, Ю. А. Сачек – Минск: Асобны, 2007. – С. 13.
39. Диомидова В.Н. Ультразвуковая эластография (компрессионная и сдвиговой волной) в акушерстве и гинекологии / В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, О.В. Петрова, А.А Сиordia // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 52-58.
40. Диомидова В.Н. Ультразвуковая эластография и эластометрия сдвиговой волной в определении нормативных значений модуля упругости Юнга яичников у женщин репродуктивного возраста / В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, А.А Сиordia, Т.В. Чамеева, В.С. Виноградова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 32-34.
41. Доброхотова Ю.Э. Лечение шеечной беременности методом эмболизации маточных артерий с внутриартериальным введением метотрексата и вакуум-аспирацией плодного яйца / Ю.Э. Доброхотова, И.И. Гришин, Д.М. Ибрагимова, Л.В. Сапрыкина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4. – С. 58-61.
42. Доброхотова Ю.Э. Способ лечения шеечной беременности / Ю.Э. Доброхотова, С.А. Капранов, И.И. Гришин // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 75-77.
43. Довгополый А.В. Яичниковая беременность на фоне использования внутриматочных спиралей (клинический случай) / А.В. Довгополый, Ю.В. Попов, Н.С. Ванке, А.Г. Кедрова, Л.М. Кагановская, А.В. Тельнова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 96-99.
44. Довлетханова Э.Р. Воспалительные заболевания органов малого таза (роль ИППП в развитии ВЗОМТ) / Э.Р. Довлетханова // Медицинский совет. – 2013. - № 8. – С. 62-65.



45. Егорова А.Т. Сочетание маточной и шеечной беременности / А.Т. Егорова, Е.Ю. Киселева, Н.В. Жирова, М.И. Базина, Д.А. Маисеенко, А.К. Кириченко, М.Ю. Бичурина, А.А. Кутенко // *Акушерство и гинекология*. – 2014. - № 12. – С. 105-108.
46. Есипова И.А. Возможности трехмерной эхографии и соноэластографии в диагностике яичниковой беременности / И.А. Есипова, Т.Ю. Шишкина, И.А. Краснова, В.Г. Бреусенко // XXX Юбилейный Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»: материалы конференции. – Москва, 2017. – С. 80-82.
47. Захаров И.С. Клинический случай беременности в интерстициальном отделе маточной трубы / И.С. Захаров, Л.Е. Фетищева, Г.А. Ушакова, Т.Н. Демьянова, Е.С. Кофанова, Ю.В. Васютинская, Л.Н. Петрич // *Гинекология*. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 66-67.
48. Исмаилова М.К. Эктопическая беременность после экстракорпорального оплодотворения / М.К. Исмаилова // *Практическая медицина*. – 2013. – № 7 (76). – С. 161-162.
49. Ишутина Т.М. Инструментальные методы диагностики эктопической беременности / Т.М. Ишутина // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – Т. 64, № 5. – С. 77-86.
50. Ищенко А.И. Возможности малоинвазивной хирургии в лечении больных шеечной беременностью / А.И.Ищенко, А.Д.Липман, А.А.Бахвалова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2004. – Т. 13, № 3. – С. 2-16.
51. Кливленд Г.О. Современный взгляд на лечение метотрексатом внематочной беременности ранних сроков / Г.О. Кливленд, И.В. Ключаров // *Практическая медицина*. – 2013. – № 7 (76). – С. 48-51.

52. Климко У.В. Диагностика внематочной беременности на различных этапах / У.В. Климко, Т.А. Смирнова // Наука через призму времени. – 2018. - № 3 (12). – С. 75-77.
53. Клинические рекомендации: Акушерство и гинекология. – 4 изд., исправленное и дополненное. – Под редакцией Савельевой Г.М., Серова В.Н., Сухих Г.Т., ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 675-684 с.
54. Князев И.О. Опыт органосохраняющего лечения шеечной беременности с использованием селективной эмболизации маточных артерий / И.О. Князев, Т.Б. Макухина, Р.О. Князев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. - № 1. – С. 29-31.
55. Князева Е.А. Яичниковая беременность после программы экстракорпорального оплодотворения у пациентки со сниженной рецептивностью эндометрия / Е.А. Князева, К.У. Алиева, Е.А. Калинина // Акушерство и гинекология. – 2018. - № 8. – С. 180-185.
56. Козаченко А.В. Органосохраняющее лечение шеечной беременности у женщин репродуктивного возраста / А.В. Козаченко, Д.М. Акинфиев, Л.В. Адамян, Е.Л. Яроцкая // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - №2 (16). – С. 43-48.
57. Кондриков Н.И. Патология матки - Москва: Практическая медицина, 2008. - С. 13-26.
58. Краснова И.А. Значимость доплерометрии в диагностике трубной беременности / И.А. Краснова, Т.Ю. Шишкина, Н.В. Калмыкова // Российский электронный журнал лучевой диагностики, Том 6(№2). Материалы VIII Всероссийского Научно-Образовательного форума с международным участием Медицинская Диагностика – 2016 и X Юбилейного Всероссийского Национального Конгресса Лучевых Diagnostов и Терапевтов «Радиология – 2016. – М., 2016. - С. 46-47.

59. Краснова И.А. Ультразвуковая эластография - критерии диагностики трубной беременности / И.А. Краснова, Т.Ю. Шишкина, В.Б. Аксенова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 3. – С. 32-46.
60. Краснова И.А. Яичниковая беременность – возможности ультразвуковой диагностики / И.А. Краснова, И.А. Есипова, Т.Ю. Шишкина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. - № 2. – С. 33-42.
61. Кузнецова Е.П. Эктопическая беременность как осложнение программ ВРТ / Е.П. Кузнецова, А.С. Талабадзе // Фарматека. – 2017. - № 12 (345). – С. 37-39.
62. Лапина Н.В. Трубная беременность и ее последствия: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Лапина Наталья Валерьевна. – Москва, 2008. – С. 49-64.
63. Лебедев В.А. Редкие формы эктопической беременности / В.А. Лебедев, М.Н. Шахламова, А.И. Давыдов // Трудный пациент. – 2016. – Т. 14, № 8-9. – С. 13-18.
64. Майоров М.В. Внематочная беременность: современные методы диагностики и лечения / М.В. Майоров, С.И. Жученко, О.Л. Черняк // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 15 (466). – С. 24-26.
65. Малышева А.А. Клинический случай лечения интерстициальной трубной беременности мифепристоном и мизопростолом / А.А. Малышева, В.Н. Абрамова, В.А. Резник, Н.Н. Рухляда, А.Н. Тайц // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 6. – С. 114-117.
66. Малышкина А.И. Клиническое наблюдение яичниковой беременности после экстракорпорального оплодотворения / А.И. Малышкина, В.Н. Романов, А.Л. Шор, А.Н. Кирсанов // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 102-104.
67. Манухин И.Б. Трудности и ошибки диагностики внематочной беременности на догоспитальном этапе / И.Б. Манухин, С.С. Рамазанова,

- С.В. Фириченко, С.О. Смирнова // Акушерство и гинекология. – 2018. - № 8. – С. 98-105.
68. Минаев Н.Н. Яичниковая беременность / Н.Н. Минаев, М.К. Сомова, В.В. Секунова, Ю.И. Беляева, О.Л. Кузнецова, Е.Н. Быстрянцева // Многопрофильный стационар. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 58-60.
69. Митичкин А.Е. Мультидисциплинарный подход в лечении шеечно-перешеечной и шейной беременности с применением современных малоинвазивных рентгенэндоваскулярных технологий / А.Е. Митичкин, Ю.Э. Доброхотова, С.В. Апресян, Д.Г. Громов, В.И. Димитрова, С.А. Папоян, С.А. Хлынова, А.Г. Ишевский, О.А. Слюсарева, В.А. Заметаев // Медицинский совет. – 2018. - № 13. – С. 185-191.
70. Митьков В.В. Сравнительный анализ данных эластографии и эластометрии сдвиговой волны и результатов морфологического исследования тела матки (предварительные результаты) / В.В. Митьков, С.А. Хуако, С.Е. Цыганов, Т.А. Кириллова, М.Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. - №5. – С. 99-114.
71. Митьков В.В. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной / В.В. Митьков, М.Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. - №2. – С. 94-108.
72. Науменко А.А. Современные методы диагностики и лечения редких форм внематочной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Науменко Анастасия Александровна. – Москва, 2012. – С. 9-23.
73. Никитин Ю.М. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике: практическое руководство / Ю. М. Никитин, А.И. Труханов. - Иваново: МИК, 2004. – С. 301-324.
74. Олина А.А. Структура репродуктивных потерь / А.А. Олина, Г.К. Садыкова, И.В. Галинова // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 6. – С. 59-66.

75. Поморцев А.В. Мультипараметрическое исследование матки и придатков в диагностике внематочной беременности / А.В. Поморцев, О.В. Астафьева, Ю.Ю. Дьяченко, Е.Д. Худорожкова // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. - № 3 (8). – С. 71-72.
76. Попова В.С. Клиническое и прогностическое значение некоторых биологических маркеров беременности в комплексной диагностике трубного аборта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Попова Виктория Сергеевна. – Москва, 2011. – С. 10-20.
77. Расулова М.М. Комплексная трансвагинальная эхография в уточняющей диагностике неразвивающейся внематочной беременности / М.М. Расулова, С.А. Фазылова, А.Р. Парсегова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. - № 5S. – С. 142b.
78. Рубина Е.В. Оперативная гистероскопия в диагностике и лечении шеечной беременности / Е.В. Рубина А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова // X Юбилейный конгресс по репродуктивной медицине. - Январь 2016. – С. 347-348.
79. Рубина Е.В. Отдаленные результаты оперативной гистероскопии при шеечной беременности / Е.В. Рубина А.И. Давыдов, В.М. Пашков // XXIX Международный конгресс с курсом эндоскопии. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. - Июнь 2016. – С. 166-167.
80. Рубина Е.В. Редкие формы эктопической беременности: системный подход к диагностике и лечению / Е.В. Рубина, А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 5-10.
81. Рыбалка А.Н. Клинический случай эктопической беременности в рубце на матке после операции кесарева сечения / А.Н. Рыбалка, А.Н. Сулима, Д.А. Беглице, О.А. Митрофанова, О.С. Латышев, И.О. Колесникова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 69-75.

82. Савельева Г.М. Акушерство / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, М.А. Курцер – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 49-59, 79-82.
83. Савельева Г.М. Акушерство. 2-е издание, переработанное и дополненное / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, М.А. Курцер – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 384-394.
84. Садовников В.И. Допплерография. Интерпретация спектров артериального кровотока: руководство для врачей / В.И. Садовников. – Москва: СТРОМ, 2018. – С. 49-59, 79-82.
85. Сазонова Е.О. Проблемы диагностики эктопической беременности / Е.О. Сазонова, С.С. Рамазанова // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 38-41.
86. Саркисов С.Э. Клинико-ультразвуковые признаки старой внематочной беременности / С.Э. Саркисов, А.В. Демидов, В.Н. Демидов // Пренатальная диагностика. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 57-60.
87. Саркисов С.Э. Опыт органосохраняющего лечения шеечной беременности с использованием селективной эмболизации маточных артерий и гистерорезектоскопии / С.Э. Саркисов, А.В. Демидов, О.В. Мананникова, А.В. Араблинский, В.Н. Фомин // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 4. – С. 95-100.
88. Сидоренко В.Н. Эктопическая беременность в рубце на матке после операции кесарева сечения / В.Н. Сидоренко, М.А. Шкроб, Е.Ф. Подрезенко, И.А. Табакова, Л.С. Ладутько, М.Ю. Гомлякова, М.Н. Новик // Медицинский журнал. – 2017. - № 2 (60). – С. 134-140.
89. Сидоров А.Е. Отдаленные риски кесарева сечения: беременность в рубце на матке. Обзор литературы / А.Е. Сидоров, А.Г. Гунин, В.В. Чернышов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 48-56.
90. Синчихин С.П., Буров А.В. Способ лечения шеечной беременности // Патент РФ 2314095 17.05.2006.

91. Соломатина А.А. Диагностика ранних сроков трубной беременности: клиническое значение ультразвукового сканирования с цветной доплерографией / А.А. Соломатина, И.А. Краснова, И.Э Тварадзе, М.Ю. Тюменцева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 15-19.
92. Стрижаков А.Н. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Е.В. Рубина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 67-72.
93. Стрижаков А.Н. Внематочная беременность. Издание 2-е. / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова, Л.Д. Белоцерковцева - Москва: Медицина, 2001. – С.79-90, 212-213.
94. Стрижаков А.Н. Клиническая трансвагинальная эхография / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Москва: Медицина, 1999. – С. 78-86.
95. Стрижаков А.Н. Избранные лекции по акушерству и гинекологии. / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева – Ростов на Дону: Феникс, 2000. – С. 428-453.
96. Стрижаков А.Н. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. Учебное пособие в 2-х томах. Том 1. Акушерство / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, И.В. Игнатко - Москва: Медицина, 2010. – С. 451-472.
97. Стрижаков А.Н. Трансвагинальная эхография: 2Д и 3Д методы / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов - Москва: ОСЛН, 2006. – С. 160.
98. Стрижаков А.Н. Яичниковая беременность: принципы диагностики и лечения / А.Н. Стрижаков, В.А. Лебедев, А.Б. Ли, М.Н. Шахламова, М.В. Коваленко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 49-52.
99. Тарабанова О.В. Органосберегающая тактика лечения пациенток с шеечной беременностью / О.В. Тарабанова, А.Н. Григорова, Т.В. Черноусова, А.С. Черноусов, Т.В. Галдина, Е.М. Кошелева, А.А. Малахов,

- Н.В. Бойко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – Т. 5, № 128. – С. 160-162.
100. Терегулова Л.Е. Различный подход к консервативному органосохраняющему лечению шеечной беременности в зависимости от результатов ультразвукового исследования с цветовым доплеровским картированием / Л.Е. Терегулова, Л.Д. Эгамбердиева, Н.И. Тухватшина, А.Ю. Терегулов, А.В. Постников // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 72-77.
101. Трофимова Е.Ю. Ультразвуковая диагностика трубной беременности при оказании ургентной помощи / Е.Ю. Трофимова, М.М. Дамиров, Ю.А. Исхакова, С.Г. Сержантова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. - № 5S. – С. 175b.
102. Трубкина Е.А. Некоторые отдаленные результаты эмболизации маточных артерий при лечении эктопической беременности / Е.А. Трубкина, Г.О. Кливленд, И.В. Ключаров, А.А. Хасанов, И.Р. Галимова // Практическая медицина. – 2016. - № 4-2 (96). – С. 111-114.
103. Тухбатуллин М.Г. Применение соноэластографии в диагностике заболеваний репродуктивной системы / М.Г. Тухбатуллин, Л.Е. Терегулова, К.В. Янакова // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 12-18.
104. Фетищева Л.Е. Интерстициальная беременность – трудности диагностики / Л.Е. Фетищева, И.С. Захаров, Г.А. Ушакова, В.Г. Мозес, Т.Н. Демьянова, Ю.В. Васютинская, Л.Н. Петрич // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. - № 2 (69). – С. 55-58.
105. Фетищева Л.Е. Клиническое течение и прогнозирование внематочной беременности «Near Miss» / Л.Е. Фетищева, В.Г. Мозес, И.С. Захаров, Т.М. Соколова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 42-50.



106. Фетищева Л.Е. Редкие формы внематочной беременности. Проблемы диагностики, лечения и восстановления фертильности / Л.Е. Фетищева, Г.А. Ушакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 11-19.
107. Фролова О.Г. Материнская смертность на современном этапе развития здравоохранения / О.Г. Фролова, М.П. Шувалова, Е.В. Гусева, И.Н. Рябинкина // Акушерство и гинекология. – 2016. - № 12. – С. 121-124.
108. Хилькевич Е.Г. Диагностические критерии внематочной беременности. / Е.Г. Хилькевич, Л.В. Каушанская, В.А. Линде // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7-1. – С. 30-34.
109. Чернова И.С. Современные подходы к лечению женщин с эктопической беременностью различной локализации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Чернова Ирина Сергеевна. – Москва, 2011. – С. 11-21.
110. Чуркина С.О. Возможности соноэластографии в гинекологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Чуркина Светлана Олеговна. – Москва, 2011. – С. 10-22.
111. Шаповалова А.И. Эктопическая беременность после экстракорпорального оплодотворения: ретроспективный анализ шести лет работы отделения вспомогательных репродуктивных технологий / А.И. Шаповалова, М.Р. Махмадалиева, К.В. Обьедкова, В.С. Мюллер // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № S1. – С. 73-74.
112. Шарипов Г.Н. Особенности ультразвукового исследования больных с трубной формой внематочной беременности / Г.Н. Шарипов, Д.А. Ходжамурадова, Г.М. Ходжамурадов, М.С. Саидов // Вестник Авиценны. – 2016. - № 2 (67). – С. 38-41.
113. Шахламова М.Н. Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации больных с различными формами внематочной беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01 / Шахламова Марина Николаевна. – Москва, 2001. - С. 4-20.

114. Шишкина Т.Ю. Значимость современных методов ультразвуковой диагностики внематочной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Шишкина Татьяна Юрьевна. – Москва, 2018. – С. 12-21.
115. Alalade A.O. Evidence-based management of non-tubal ectopic pregnancies / A.O. Alalade, F.J.E. Smith, C.E. Kendall, F. Odejinmi // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2017. Vol. 37, Iss 8. – P. 982-991.
116. Alkatout I. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy / I. Alkatout, U. Honemeyer, A. Strauss, A. Tinelli, A. Malvasi, W. Jonat, L. Mettler, T. Schollmeyer // *Obstetrical and Gynecological Survey.* – 2013. – Vol. 68, Iss. 8. – P. 571-581.
117. Asgharnia M. Evaluation of serum creatine phosphokinase in diagnosis of tubal ectopic pregnancy compared with intrauterine pregnancy and threatened abortion / M. Asgharnia, R. Faraji, F. Mirblouk, Z. Atrkar Roshan, A. Parvizi // *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* – 2012. – Vol. 10, Iss. 4. – P. 303-306.
118. Baffoe P. Term abdominal pregnancy with healthy newborn: a case report / P. Baffoe, C. Fofie, B.N. Gandau // *Ghana Medical Journal.* – 2011. – Vol. 46, N. 2. – P. 81-83.
119. Berretta R. Tubal ectopic pregnancy: our experience from 2000 to 2013 / R. Berretta, A. Dall'Asta, C. Merisio, M. Monica, L. Lori, L. Galli, D. Mautone, T. Frusca // *Acta Biomed.* – 2015. – Vol. 86, Iss. 2. – P. 176-180.
120. Birge O. Medical management of an ovarian ectopic pregnancy: a case report / O. Birge, M.M. Erkan, E.G. Ozbey, D. Arslan // *Journal of Medical Case Reports.* – 2015. – N. 9. – P. 290.
121. Briggs B.N. A Hertzian contact mechanics based formulation to improve ultrasound elastography assessment of uterine cervical tissue stiffness / B.N. Briggs, M.E. Stender, P.M. Muljadi, M.A. Donnelly, V.D. Winn, V.L. Ferguson // *Journal of biomechanics.* – 2015. – Vol. 48, Iss. 9. – P. 1524-1532.

122. Chen Z.Y. The diagnostic value of a multivariate logistic regression analysis model with transvaginal power Doppler ultrasonography for the prediction of ectopic pregnancy / Z.Y. Chen, J.H. Liu, K. Liang, W.X. Liang, S.H. Ma, G.J. Zeng, S.Y. Xiao, J.G. He // *Journal of International Medical Research*. – 2012. – Vol. 40, Iss. 1. – P. 184-193.
123. Cheng L.Y. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: A single-center experience during 15 years / L.Y. Cheng, P.Y. Lin, F.J. Huang, F.T. Kung, H.J. Chiang, Y.J. Lin, K.C. Lan // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 54, Iss. 5. – P. 541–545.
124. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy // *Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 131, Iss. 2. – doi: 10.1097/AOG.0000000000002464 – P. e65-e77.
125. Condic M.L. Treatment of an Ectopic Pregnancy: An Ethical Reanalysis / M.L. Condic, D. Harrison // *Linacre Quarterly*. – 2018. – Vol. 85, Iss. 3. – P. 241-251.
126. Crochet J.R. Does this woman have an ectopic pregnancy?: the rational clinical examination systematic review / J.R. Crochet, L.A. Bastian, M.V. Chireau // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, Iss. 16. – P. 1722-1729.
127. Dendas W. Management and outcome of heterotopic interstitial pregnancy: Case report and review of literature / W. Dendas, J.C. Schobbens, G. Mestdagh, L. Meylaerts, G. Verswijvel, C. Van Holsbeke // *Ultrasound*. – 2017. – Vol. 25, Iss. 3. – P. 134-142.
128. Di Tizio L. Interstitial Pregnancy: From Medical to Surgical Approach-Report of Three Cases / L. Di Tizio, M.R. Spina, S. Gustapane, F. D'Antonio, M. Liberati // *Case Rep. Obstet. Gynecol.* – 2018. – doi: 10.1155/2018/2815871. – P. 1-5.
129. Ding D.C. Laparoscopic management of tubal ectopic pregnancy / D.C. Ding, T.Y. Chu, S.P. Kao, P.C. Chen, Y.C. Wei // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2008. – Vol. 12, Iss. 3. – P. 273-276.

130. Ding Y. A new tubal classification system for fertility prognosis after laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy / Y. Ding, W. Huang, H. Jiang, J. Zhu // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2016. – Vol. 203. – P. 136-141.
131. Ding W. An Efficient Conservative Treatment Option for Cervical Pregnancy: Transcatheter Intra-Arterial Methotrexate Infusion Combined with Uterine Artery Embolization Followed by Curettage / W. Ding, X. Zhang, P. Qu // *Med. Sci. Monit*. – 2019. – Vol. 25. – P. 1558-1565.
132. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. Clinical Practice Guideline No. 154. Manchester: NICE. - 2012.
133. Faschingbauer F. Treatment of heterotopic cervical pregnancies / F. Faschingbauer, A. Mueller, F. Voigt, M.W. Beckmann, T.W. Goecke // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95, Iss. 5. – P. 1787.e9-1787.e13.
134. Fernandez H. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial / H. Fernandez, P. Capmas, J.P. Lucot, B. Resch, P. Panel, J. Bouyer, GROG // *Human Reproduction*. – 2013. – Vol. 28, Iss. 5. – P. 1247-1253.
135. Fruscalzo A. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations / A. Fruscalzo, E. Mazza, H. Feltovich, R. Schmitz // *Journal of Medical Ultrasonics*. – 2016. – Vol. 43, Iss. 4. – P. 493-504.
136. Garrett A.M. Risk factors for ectopic pregnancy in a rural population / A.M. Garrett, L.F. Vukov // *Family medicine*. – 1996. – Vol. 28, Iss. 2. – P. 111–113.
137. Garcia de la Torre J.I. Cervical ectopic pregnancy of 16 weeks gestation. Block with preventive hysterectomy surgical technique for massive pelvic hemorrhage. Case report / J.I. Garcia de la Torre, A. Delgado Rosas, L.A. Feria-Sosa, G. Gonzalez-Cantu, E. Cisneros-Bernal // *Ginecol. Obstet. Mex*. – 2015. – Vol. 85, Iss. 5. – P. 316–319.

138. Gauvin C. Previously asymptomatic ruptured tubal ectopic pregnancy at over 10 weeks' gestation: Two case reports / C. Gauvin, M. Amberger, K. Louie, O. Argeros // *Case Rep. Womens Health.* – 2018. - doi: 10.1016/j.crwh.2018.e00089. – P. 1-4.
139. Goldman K.N. Heterotopic Gestation with Twin Intrauterine Implantation Following Transfer of Three Developmentally-delayed Embryos from Cryopreserved Oocytes: A Case Report / K.N. Goldman, J. Keltz, R.E. Berg, N.L. Noyes // *The Journal of reproductive medicine.* – 2015. – Vol. 60, Iss. 9-10. – P. 436–440.
140. Gonzalez N. Cesarean Scar Pregnancy: A Systematic Review / N. Gonzalez, T. Tulandi // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2017. – Vol. 24, Iss. 5. – P. 731-738.
141. Grindler N.M. Considerations for management of interstitial ectopic pregnancies: two case reports / N.M. Grindler, J. Ng, K. Tocce, R. Alvero // *Journal of Medical Case Reports.* – 2016. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 106.
142. Guerriero S. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis / S. Guerriero, L. Saba, M.A. Pascual, S. Ajossa, I. Rodriguez, V. Mais, J.L. Alcazar // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2018. – Vol. 51, Iss. 5. – P. 586-595.
143. Harb H.M. Caesarean scar pregnancy in the UK: a national cohort study / H.M. Harb, M. Knight, C. Bottomley, C. Overton , A. Tobias, I.D. Gallos, M. Shehmar, R. Farquharson, A. Horne, P. Lathe, E. Edi-Osagie, M. MacLean, E. Marston, J. Zamora, F. Dawood, R. Small, J. Ross, T. Bourne, A. Coomarasamy, D. Jurkovic // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125, Iss. 13. – P. 1663-1670.
144. Hoenderboom B.M. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia

- screening trial / B.M. Hoenderboom, B.H.B. van Benthem, J.E.A.M. van Bergen, N.H.T.M. Dukers-Muijters, H.M. Götz, C.J.P.A. Hoebe, A.A. Hogewoning, J.A. Land, M.A.B. van der Sande, S.A. Morré, I.V.F. van den Broek // *Sex. Transm. Infect.* – 2019. - doi: 10.1136/sextrans-2018-053778. – P. 1-7.
145. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. – 2018. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1563334645>.
146. Jabeen K. Non-surgical management of caesarean scar ectopic pregnancy - a five-year experience / K. Jabeen, J. Karuppaswamy // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 38, Iss. 8. – P. 1121-1127.
147. Jo E.J. Delayed diagnosis of a caesarean scar pregnancy: a case report / E.J. Jo, H.H. Cha, W.J. Seong // *Journal of Medical Case Reports.* – 2019. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 53.
148. Kim S.Y. Cesarean scar pregnancy; Diagnosis and management between 2003 and 2015 in a single center / S.Y. Kim, S.R. Yoon, M.J. Kim, J.H. Chung, M.Y. Kim, S.W. Lee // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 57, Iss. 5. – P. 688-691.
149. Kirk E. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location / E. Kirk, C. Bottomley, T. Bourne // *Human Reproduction Update.* – 2014. – Vol. 20, Iss. 2. – P. 250-261.
150. Kirk E. The use of serum inhibin A and activin A levels in predicting the outcome of 'pregnancies of unknown location / E. Kirk, A.T. Papageorghiou, B. Van Calster, G. Condous, N. Cowans, S. Van Huffel, D. Timmerman, K. Spencer, T. Bourne // *Human Reproduction.* – 2009. – Vol. 24, Iss. 10. – P. 2451-2456.
151. Klimek M. Cesarean scar pregnancy - case report and review / M. Klimek, G. Cwynar, I. Bakon, W. Szanecki, M. Mackiewicz, A. Cygal, A. Witek // *Przegl. Lek.* – 2017. – Vol. 74, Iss. 4. – P. 183-186.

152. Kochi K. Cervical pregnancy: a report of four cases / K. Kochi, T. Hidaka, K. Yasoshima, K. Yoneda, K. Arai, T. Arai // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2014. – Vol. 40, Iss. 2. – P. 603-606.
153. Lisonkova S. Temporal trends in severe morbidity and mortality associated with ectopic pregnancy requiring hospitalisation in Washington State, USA: a populationbased study / S. Lisonkova, J. Tan, Q. Wen, L. Abdellatif, L.L. Richter, S. Alfaraj, P.J. Yong, M.A. Bedaiwy // *BMJ Open*. – 2019. - doi: 10.1136/bmjopen-2018-024353. – P. 1-8.
154. Liu D. Application of ultrasonography in the diagnosis and treatment of cesarean scar pregnancy / D. Liu, M. Yang, Q. Wu // *Clin. Chim. Acta*. – 2019. – Vol. 486. – P. 291-297.
155. Louie M. Uterine weight and complications after abdominal, laparoscopic, and vaginal hysterectomy / M. Louie, P.D. Strassle, J.K. Moulder, A.M. Dizon, L.D. Schiff, E.T. Carey // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 219, Iss. 5. – P. 480.e1-480.e8.
156. Malak M. Risk factors for ectopic pregnancy after in vitro fertilization treatment / M. Malak, T. Tawfeeq, H. Holzer, T. Tulandi // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2011. – Vol. 33, Iss. 6. – P. 617-619.
157. Mangino F.P. Total Hysteroscopic Treatment of Cervical Pregnancy: The 2-step Technique / F.P. Mangino, F. Romano, G. Di Lorenzo, F. Buonomo, D. De Santo, F. Scrimin, G. Ricci // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2019. - doi: 10.1016/j.jmig.2019.01.009.
158. May J. A multi-centre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial of combination methotrexate and gefitinib versus methotrexate alone to treat tubal ectopic pregnancies (GEM3): trial protocol / J. May, C. Duncan, B. Mol, S. Bhattacharya, J. Daniels, L. Middleton, C. Hewitt, A. Coomarasamy, D. Jurkovic, T. Bourne, C. Bottomley, A. Peace-Gadsby, A. Doust, S. Tong, A.W. Horne // *Trials*. – 2018. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 643.

159. McCurdy R.J. Transvaginal ultrasound training for the obstetrics and gynecology resident: A multisite randomized controlled trial of educational DVD / R.J. McCurdy, B. High, P.F. Schnatz, J. Baxter, X. Jiang // *Journal of Clinical Ultrasound*. – 2019. – Vol. 47, Iss. 2. – P. 71-76.
160. Mikolajczyk R.T. Evaluation of pregnancy outcome records in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) / R.T. Mikolajczyk, A.A. Kraut, E. Garbe // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2013. – Vol. 22, Iss. 8. – P. 873-880.
161. Mol F. Cost-effectiveness of salpingotomy and salpingectomy in women with tubal pregnancy (a randomized controlled trial) / F. Mol, N.M. van Mello, A. Strandell, D. Jurkovic, J. Ross, T.M. Yalcinkaya, K.T. Barnhart, H.R. Verhoeve, G. Graziosi, C. Koks, B.W. Mol, W.M. Ankum, F. van der Veen, P.J. Hajenius, M. van Wely; European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP) study group // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 30, Iss. 9. – P. 2038-2047.
162. Mol F. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial / F. Mol, N.M. van Mello, A. Strandell, K. Strandell, D. Jurkovic, J. Ross, K.T. Barnhart, T.M. Yalcinkaya, H.R. Verhoeve, G. Graziosi, C. Koks, I. Klinte, L. Hogström, I. Janssen, H. Kragt, A. Hoek, T. Trimbos-Kemper, F. Broekmans, W. Willemsen, W.M. Ankum, B.W. Mol, M. van Wely, F. van der Veen, P.J. Hajenius; European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP) study group // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383, Iss. 9927. – P. 1483-1489.
163. Morgan-Ortiz F. Ectopic Pregnancy Repeated in Caesarean Scar. A Case Report. / F. Morgan-Ortiz, B. Retes-Angulo, B. Retes-Lapizco // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2015. – Vol. 22, Iss. 6S. – P. S243.
164. Mouhajer M. Cervical Ectopic Pregnancy in Resource Deprived Areas: A Rare and Difficult Diagnosis / M. Mouhajer, S. Obed, A.M. Okpala // *Ghana medical Journal*. – 2017. – Vol. 51, Iss. 2. – P. 94-97.



165. Mueller M.D. Novel placental and nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine / M.D. Mueller, L. Raio, S. Spoerri, F. Ghezzi, E. Dreher, N.A. Bersinger // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 81, Iss. 4. – P. 1106-1111.
166. Ozyuncu O. Methotrexate Therapy for Ectopic Pregnancies: A Tertiary Center Experience / O. Ozyuncu, A. Tanacan, S.A. Duru, M.S. Beksac // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 40, Iss. 11. – P. 680-685.
167. Panebianco N.L. The utility of transvaginal ultrasound in the ED evaluation of complications of first trimester pregnancy / N.L. Panebianco, F. Shofer, J.M. Fields, K. Anderson, A. Mangili, A.C. Matsuura, A.J. Dean // *Am. J. Emerg. Med.* – 2015. - Vol. 33, Iss. 6. – P. 743-748.
168. Pantelis A. Conservative treatment of a 7 week cervical ectopic pregnancy after intra-uterine insemination / A. Pantelis, A. Daniilidis, K. Dinas // *Hippokratia.* – 2013. – Vol. 17, Iss. 1. – P. 95.
169. Perkins K.M. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011 / K.M. Perkins, S.L. Boulet, D.M. Kissin, D.J. Jamieson; National ART Surveillance (NASS) Group // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125, Iss. 1. – P. 70–78.
170. Pinto B.B. Heterotopic cervical pregnancy management after a high-complexity assisted reproduction procedure / B.B. Pinto, T.P. Torres, M.B. Narváez, X.B. Rojas, I.A. Burgos, P.E. Constante // *JBRA Assisted Reproduction.* – 2016. – Vol. 20, Iss. 2. – P. 89-90.
171. Pramayadi C.T. Successful Procedure in Conservative Management of Interstitial (Cornual) Ectopic Pregnancy / C.T. Pramayadi, A. Bramantyo, E.R. Gunardi // *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* – 2018. – Vol. 7, Iss. 4. – P. 172-174.
172. Procas-Ramon B. Hysteroscopic management of an interstitial ectopic pregnancy / B. Procas-Ramon, L. Gabasa-Gorgas, S. Ruiz-Martinez, A. Perez-Muñoz, M. Sobreviela-Laserrada // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2019. - doi: 10.1016/j.jmig.2019.02.005.

173. Pulatoglu C. Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study / C. Pulatoglu, O. Dogan, A. Basbug, A.E. Kaya, A. Yildiz, O. Temizkan // *North. Clin. Istanbul*. – 2018. – Vol. 5, Iss. 3. – P. 227-231.
174. Punhani R. A rare and interesting case of heterotopic cervical pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer / R. Punhani, K. Shankar, T.R. Varma // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 9, Iss. 4. – P. 259-262.
175. Qiu J. Analysis on clinical effects of dilation and curettage guided by ultrasonography versus hysteroscopy after uterine artery embolization in the treatment of cesarean scar pregnancy / J. Qiu, Y. Fu, J. Xu, X. Huang, G. Yao, W. Lu // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 83-89.
176. Ranji G.G. Ectopic Pregnancy: Risk Factors, Clinical Presentation and Management / G.G. Ranji, R.G. Usha, S. Varshini // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2018. – Vol. 68, Iss. 6. – P. 487-492.
177. Rausch M.E. Development of a multiple marker test for ectopic pregnancy / M.E. Rausch, M.D. Sammel, P. Takacs, K. Chung, A. Shaunik, K.T. Barnhart // *Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – Vol. 117, Iss. 3. – P. 573-582.
178. Refaat B. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies / B. Refaat, E. Dalton, W.L. Ledger // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2015. – P. 13–30.
179. Richards L. Laparoscopic Oophorectomy to Treat Pelvic Pain Following Ovary-Sparing Hysterectomy: Factors Associated with Surgical Complications and Pain Persistence / L. Richards, M. Healey, C. Cheng, U. Dior // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2018. - doi: 10.1016/j.jmig.2018.10.005.
180. Richardson A. Accuracy of first-trimester ultrasound in diagnosis of tubal ectopic pregnancy in the absence of an obvious extrauterine embryo: systematic review and meta-analysis / A. Richardson, I. Gallos, S. Dobson, B.K. Campbell,

- A. Coomarasamy, N. Raine-Fenning // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 47, Iss. 1. – P. 28–37.
181. Rodrigues S.P. Ectopic pregnancy: when is expectant management safe? / S.P. Rodrigues, K.J. de Burlet, E. Hiemstra, A.R. Twijnstra, E.W. van Zwet, T.C. Trimbos-Kemper, F.W. Jansen // *Gynecol. Surg.* – 2012. – Vol. 9, Iss. 4. – P. 421–426.
182. Rombauts L. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles / L. Rombauts, R. McMaster, C. Motteram, S. Fernando // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 30, Iss. 12. – P. 2846–2852.
183. Rotas M.A. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management / M.A. Rotas, S. Haberman, M. Levгур // *Obstetrics and Gynecology*. 2006. – Vol. 107, Iss. 6. – P. 1373–1381.
184. Sadek S.M. Towards more accurate measurement of edge to os distance in low-lying placenta using three dimensional transvaginal ultrasound: an innovative technique / S.M. Sadek, R.A. Ahmad, H. Atia, A.G. Abdullah // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2018. – Vol. 18, Iss. 1. – P. 472.
185. Sakala M.D. Understanding Patient Preference in Female Pelvic Imaging: Transvaginal Ultrasound and MRI / M.D. Sakala, R.C. Carlos, M. Mendiratta-Lala, E.H. Quint, K.E. Maturen // *Academic Radiology*. – 2018. – Vol. 47, Iss. 2. – P. 439-444.
186. Samal S.K. Cervical ectopic pregnancy / S.K. Samal, S. Rathod // *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 257-260.
187. Schippert C. The risk of ectopic pregnancy following tubal reconstructive microsurgery and assisted reproductive technology procedures / C. Schippert, P. Soergel, I. Staboulidou, C. Bassler, S. Gagalick, P. Hillemanns, K. Buehler, G.J. Garcia-Rocha // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2012. – Vol. 285, Iss. 3. – P. 863-871.

188. Segal S. Inhibin A: marker for diagnosis of ectopic and early abnormal pregnancies / S. Segal, H. Gor, N. Correa, R. Mercado, K. Veenstra, B. Rivnay // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2008. – Vol. 17, Iss. 6. – P. 789-794.
189. Senapati S. Biomarkers for Ectopic Pregnancy and Pregnancy of Unknown Location / S. Senapati, K.T. Barnhart // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99, Iss. 4. – P. 1107-1116.
190. Seow K.M. Cesarean scar pregnancy: issues in management / K.M. Seow, L.W. Huang, Y.H. Lin, M.Y. Lin, Y.L. Tsai, J.L. Hwang // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 23, Iss. 3. – P. 247-253.
191. Seow K.M. Subsequent pregnancy outcome after conservative treatment of a previous cesarean scar pregnancy / K.M. Seow, J.L. Hwang, Y.L. Tsai, L.W. Huang, Y.H. Lin, B.C. Hsieh // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2004. – Vol. 83, N. 12. – P. 1167-1172.
192. Silva P.D. Reproductive outcome after 143 laproscopic procedures for ectopic pregnancy / P.D. Silva, A.M. Schaper, B. Rooney // *Obstetrics and gynecology*. – 1993. – Vol. 81(5 (Pt 1)). – P. 710-715.
193. Stock L. Surgical management of ectopic pregnancy / L. Stock, M. Milad // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 55, Iss. 2. – P. 448-454.
194. Stremick J.K. Ruptured Tubal Ectopic Pregnancy at Fifteen Weeks Gestational Age / J.K. Stremick, K. Couperus, S.W. Ashworth // *Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine*. – 2019. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 62-64.
195. Subedi J. Hysteroscopic management of a heterotopic pregnancy following uterine artery embolization: a case report / J. Subedi, M. Xue, X. Sun, D. Xu, X. Deng, K. Yu, X. Yang // *J. Med. Case Rep.* – 2016. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 324.
196. Surampudi K. The Role of Serum Beta hCG in Early Diagnosis and Management Strategy of Ectopic Pregnancy / K. Surampudi, S.R. Gundabattula // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – Vol. 10, Iss. 7. – P. 8-10.

197. Tadesse W.G. A Combination of Surgery and Methotrexate for Successful Treatment of a Caesarean Scar Pregnancy / W.G. Tadesse, G. Von Bunau // *Irish Medical Journal*. – 2018. – Vol. 111, Iss. 6. – P. 774.
198. Talbot K. Heterotopic pregnancy / K. Talbot, R. Simpson, N. Price, S.R. Jackson // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2011. – Vol. 31, Iss. 1. – P. 7-12.
199. Taran F.A. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy / F.A. Taran, K.O. Kagan, M. Hübner, M. Hoopmann, D. Wallwiener, S. Brucker // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2015. – Vol. 112, Iss. 41. – P. 693-703.
200. Thurman R. Caesarean Section Scar Ectopic Pregnancy / R. Thurman, W. Whittle, A. Murji // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37, Iss. 9. – P. 767.
201. Vora P.H. Cervical Ectopic Pregnancy: A Clinician's Dilemma / P.H. Vora, M.J. Jassawalla, S. Bhalerao, T. Nadkarni // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2016. – Vol. 66, Suppl. 2. – P. 617-619.
202. Warrick J. Serum activin A does not predict ectopic pregnancy as a single measurement test, alone or as part of a multi-marker panel including progesterone and hCG / J. Warrick, A. Gronowski, C. Moffett, Q. Zhao, E. Bishop, A. Woodworth // *Clinica Chimica Acta*. – 2012. – Vol. 413, Iss. 7-8. – P. 707-711.
203. Watanabe K. Human chorionic gonadotropin value and its change prior to methotrexate treatment can predict the prognosis in ectopic tubal pregnancies / K. Watanabe, Y. Chigusa, E. Kondoh, H. Mogami, A. Horie, T. Baba, M. Mandai // *Reprod. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 18, Iss. 1. – P. 51-56.
204. Wu Z. Clinical analysis of 50 patients with heterotopic pregnancy after ovulation induction or embryo transfer / Z. Wu, X. Zhang, P. Xu, X. Huang // *European Journal of Medical Research*. – 2018. – Vol. 23, Iss. 1. – P. 17.
205. Xie M. Evaluation of Tubal Pregnancy After Treatment With Methotrexate by Ultrasound Elastography / M. Xie, X. Zhang, W. Wang, K. Hua // *J. Ultrasound Med.* – 2018. – Vol. 37, Iss. 2. – P. 417-422.

206. Yang H. Treatment of caesarean section scar pregnancy with systemic administration of methotrexate / H. Yang, F. Li, P. Zhang, J. Dong, J. Wang, Y. Wang // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 31, Iss. 5 (Special). – P. 2287-2290.
207. Zachariah S.K. Management of acute abdomen in pregnancy: current perspectives / S.K. Zachariah, M. Fenn, K. Jacob, S.A. Arthungal, S.A. Zachariah // *International Journal of Women`s Health*. – 2019. – Vol. 11. – P. 119-134.
208. Zhou B. An Ultrasound Vibro-Elastography Technique for Assessing Papilledema / B. Zhou, J.J. Chen, A. Kazemi, A.J. Sit, X. Zhang // *Ultrasound Med. Biol.* – 2019. – Vol. 45, Iss. 8. – P. 2034-2039.