

©Ю.Б. Якимчук

## СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З ПОЗАМАТКОВОЮ ВАГІТНІСТЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З ПОЗАМАТКОВОЮ ВАГІТНІСТЮ. Нами було проведено огляд літератури з проблеми причин виникнення позаматкової вагітності. В огляд ввійшло 31 наукових джерел (20 вітчизняних і 10 закордонних видань). Висвітлено роль запальних захворювань, гіпекоагуляції, ендотеліальної дисфункції, гіперцистеїнемії як факторів ризику розвитку позаматкової.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ. Нами был проведен обзор литературы по поводу причин возникновения внематочной беременности. В обзор литературы вошло 31 научных источников (20 отечественных и 10 зарубежных публикаций). Представлено роль воспалительных факторов, гипопрогестеронемии, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, гиперцистеинемии как факторов развития внематочной беременности.

PRINCIPLES OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH ECTOPIC PREGNANCY. We conducted a literature review on the causes of ectopic pregnancy. In the review included 31 scientific sources (20 ukrainian and 10 foreign editions). The role of inflammatory diseases, hyperhomocysteinemia, hypercoagulation, endothelial dysfunction as risk factors for ectopic pregnancy.

**Ключові слова:** позаматкова вагітність, ендотеліальна дисфункція, гомоцистеїн.

**Ключевые слова:** внематочная беременность, эндотелиальная дисфункция, гомоцистеин.

**Keywords:** ectopic pregnancy, endothelial dysfunction, homocysteine.

На сьогодні однією із серйозних проблем в акушерсько-гінекологічній практиці є позаматкова вагітність (ПМВ). Вона продовжує залишатись патологією, яка може загрожувати не лише здоров'ю, але й життю жінки. Причини позаматкової вагітності є різними, нерідко їх відмічається декілька.

В структурі гінекологічних захворювань питома вага ектопічної вагітності становить 1,6-2,5 % [7]. Протягом останніх років спостерігається тенденція до зростання репродуктивних втрат, пов'язаних з порушенням нідації яйцеклітини. Співвідношення між позаматковою і матковою вагітностями становить приблизно 1:100. Але ризик смерті матері при ектопічній вагітності в 10 разів вищий ніж при спонтанних пологах та в 50 разів вищий ніж при індукованому аборті [14].

Позаматкова вагітність - часте та небезпечно захворювання, що займає від 1 до 6 % гінекологічної патології. Причина порушення нівації яйцеклітини обумовлена станом маткових труб або аномалією процесу запліднення (зміна часу і якості овуляції, порушення міграції яйцеклітини). Деякі автори вказують на можливість сполучення цих двох факторів. Однією з найбільш частих причин виникнення позаматкової вагітності є структурно-функціональні порушення маткових труб, які пов'язані з перенесеними раніше запальними процесами органів малого тазу. Більшість вчених вважає запальний фактор одним із провідних у розвитку ектопічної вагітності [15,20], що спричинено невинним зростанням кількості запальних захворювань, що передаються статевим шляхом. Дана обставина призводить до збільшення загального мікробного числа, необхідності частішого застосування антибіотиків та гормонів, що, в свою чергу, змінює біоценоз організму, його імунологічний і ендокринний статус [18].

При вивченні етіології запальних захворювань більшість авторів звертають особливу увагу на асоціації мікроорганізмів, наявність так званої мікстинфекції, що викликає мало симптомний, стертий перебіг захворювання, виказує підсилюючий вплив на кожний з інфектантів, викликає серйозні зміни місцевої і загальної фагоцитарної реакції, створює умови, за яких антимікробна терапія стає не ефективною [6,15].

На думку інших авторів, запальний процес у матковій трубі, незалежно від збудника, може бути причиною позаматкової вагітності [3,11].

Однак, деякі автори заперечують зв'язок між попереднім сальпінгітом і позаматковою вагітністю, посилюючись на те, що більш ніж у половини випадків при гістологічному дослідженні доказів перенесеного сальпінгіту не виявляється [9,16].

Збільшення числа випадків настання позаматкової вагітності багатьма авторами пов'язується із широким застосуванням внутрішньоматкових контрацептивів, які викликають зміни біоелектричної активності та гемодинаміки маткових труб, призводять до помірної активації гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що спричиняє ектопічну імплантацію. Інші дослідники причину вбачають не в самому контрацептиві, а в запальних захворюваннях, які ускладнюють його наявність в порожнині матки. При цьому ризик настання позаматкової вагітності збільшується за тривалості перебування контрацептиву в порожнині матки більше двох років [1]. Проте навіть в цьому випадку ризик буде менший ніж за відсутності запобігання вагітності взагалі.

Іншу значну групу ризику виникнення позаматкової вагітності складають будь-які оперативні втручання на органах черевної порожнини і малого тазу [5,

12]. Особливо це стосується хірургічної корекції трубно-перитонеального непліддя, що в 20-50% випадків може привести до ектопічної вагітності.

Операції з приводу трубної вагітності багатьма авторами відносять до факторів ризику повторного настання ектопічної імплантації яйцеклітини [13,14].

Деякі наукові дані свідчать про несприятливий вплив штучних абортів на функцію маткових труб [9,16]. Інші дослідники не знаходять значного зв'язку із частотою ектопічної вагітності і абортів в анамнезі, посилаючись на те, що в 1/3 випадків трубна вагітність буває першою і не пов'язана з ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом [11,17]. Можливо, несприятливий вплив даної операції пов'язаний з післяабортними запальними процесами, загостренням хронічного ендометриу і сальпінгіту.

Значну частку причин, що викликають позаматкову вагітність становить ендометріоз маткових труб. Зазначену патологію було виявлено в 11,4% жінок із позаматковою вагітністю [6,23]. Проте, хоча ці фактори в деяких пацієнток і можуть відігравати важливу роль, при більшості вагітностей гістологічного підтвердження тазового ендометріозу немає [9,21]. З огляду на це ряд авторів [15,19] ставлять під сумнів зв'язок між виникненням позаматкової вагітності з ендометріозом.

Інші повідомлення вітчизняних та зарубіжних вчених стосуються пухлин органів малого тазу. Будь-які пухлини, такі як яєчникові утворення, параоваріальні кісти, міоми не тільки змінюють нормальні анатомічні співвідношення в малому тазі, але і можуть впливати на функцію маткової труби, що сприяє ектопічній імплантації [8,22].

Не викликає сумнівів значення гормональних розладів у механізмі затримки плодового яйця в матковій трубці, оскільки їх секреторно-кінетична активність багато в чому обумовлена стероїдними гормонами яєчника [2,28]. Яєчникові стероїди впливають на міоелектричну активність маткових труб, а також рівень естрогенових та прогестеронових рецепторів у матковій трубці. Фімбрії, суміжні з жовтим тілом, мають вірогідно більш низький рівень естрогенових рецепторів, ніж з протилежного боку. Крім того, у момент овуляції і виходу яйцеклітини в просвіт маткової труби прогестерон місцево пригнічує естрогенні рецептори у фімбріях, що прилягає до овулюючого яєчника, прогестерон знижує міоелектричну активність маткової труби, що, у свою чергу, може затримувати процес просування заплідненої яйцеклітини по трубці і лежати в основі механізму настання трубної вагітності на фоні контрацепції прогестинами [6,26].

Лікування хворих з позаматковою вагітністю включає два основні методи: хірургічний і консервативний. Ряд авторів стверджують, що використання метотрексату внутрішньом'язево для консервативного лікування прогресуючої ПВ під контролем рівня хоріонічного гонадотропіну призводить до повної деструкціїплідногояйця [2,17,23]. Це можливолише при прогресуючій вагітності у пацієнток із стабільною гемодинамікою та відсутністю клініки "гострого живота", при діаметрі маткової труби менше 3 см, рівні Р-ХГ не більше 5000 ММЕ/мл, відсутністю ознак по-

рушеної ПВ, можливістю динамічного ехографічного й лабораторного (рівень хоріонічного гонадотропіну) контролю., відсутність патологічних змін гематологічних показників. [16,24]

Побічні ефекти метотрексату пов'язані з депресією кістково-мозкового кровотворення, токсичним впливом на слизові оболонки, печінку, легені. Це проявляється в антиметаболічних ефектів препарату щодо обміну фолієвої кислоти. Вкрай важливим є вивчення рівня гомоцистеїну та фолієвої кислоти як маркер ускладнень та контроль виявлення побічних дій метотрексату [2,30].

Існує також ще багато інших факторів ризику, які також, в тому або іншому ступені, сприяють розвитку ПВ та її ускладнень. Умовно їх можна назвати "новими" - ендотеліальна дисфункція, гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) вірусне навантаження та інші[25,29,31]. Роль подібних факторів ризику в появі ПВ менше визначена.

Останніми роками в полі уваги багатьох дослідників перебуває гомоцистеїн (ГЦ) - новий фактор ризику розвитку тромботичних ускладнень та асоційованих з ним захворювань. Перші роботи, що зв'язують рівень ГЦ у плазмі крові хворих із серцево-судинними захворюваннями, з'явилися в 1969 році, коли була відмічена поява тромболітичних ускладнень і судинних захворювань при гіпергомоцистеїнемії (К. McCully, 1969). При цьому, високий рівень ГЦ розглядався як причинний агент у розвитку інфаркту міокарда, інсулінорезистентності, ниркової недостатності, серцево-судинних захворювань та інші [23,26,30]. Хоча механізм розвитку атеросклеротичного ураження судин при ГГЦ залишається остаточно не з'ясованим.

Останніми роками формується концепція, згідно з якою ендотелій може забезпечувати потенційний зв'язок між гіпергомоцистеїнемією і,навіть, секреторною здатністю покривного епітелію маткових труб та їх здатністю до перестальтики [20].

Експериментальні дані засвідчують про те, що продукти аутоокислення ГЦ, які протікають з утворенням активних форм кисню, провокують формування атеросклеротичної бляшки шляхом пошкодження ендотелію, порушення цілісності судинної стінки і стимуляції процесів проліферації [25].

Сьогодні продовжується вивчення ролі ендотелію в регуляції судинного гомеостазу, що обумовлено здатністю ендотелію регулювати судинний тонус. Сформувався уявлення про ендотеліальну дисфункцію (ЕД), оскільки вона відіграє провідну роль в патогенезі і клінічній маніфестації гіпекоагуляції [27].

Отримані дані дозволили задуматись над роллю гіпергомоцистеїнемії у розвитку ендотеліальної дисфункції як причини аномальної адгезії заплідненої яйцеклітини у трубці [12].

Незважаючи на те, що значення ГГЦ в генезі й прогресуванні тромбозу судин вже давно не викликає сумнівів, у вітчизняній літературі є лише окремі роботи з даної проблеми, основну частину становлять огляди [23].

Майже немає публікацій, які містили б конкретні власні дані про частоту порушення цього амінокислотного обміну. Таким чином, є перспективним вив-

## Акушерство та гінекологія

чення рівня ГЦ у плазмі крові хворих на ВМВ, і розробки ефективного засобу корекції ГЦ, вивченню взаємозалежності між вмістом ендотеліна-1 (ЕТ-1), рівнем циклічного 3'-5'- гуанозинмонофосфату

(цГМФ), ліпідним балансом крові й досліджуваним показником рівня ГЦ у жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі та застосуванням їм патогенетично обґрунтованої прегравадіатної підготовки.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бодур С, Гвидо Р. Какова роль первичного метотрексата лечения внематочной беременности в рубце? // *Am J Obstet Gynecol* . 2014 Апрель; 210 (4) :379-80.
2. Виллнер Н., Шторх С., Фадмор Т, Шифф Е Почти трагедия: тяжелая метотрексатотоксичность в гемодиализа пациента лечили от внематочной беременности. // *Eur J Clin Pharmacol* . 2014 Mar; 70 (3) :261-3. DOI: 10.1007/s00228-013-1608-3. Epub 2013 26 ноября
3. Гуриев Т.Д., Сидорова И С Внематочная беременность. - М.: Практическая гинекология, 2007. - 96 с.
4. Запорожан В.М. Эндоскопична хірургія в гінекології // Журнал академії медичних наук України. - 1990. - Т.5. - с.44-50
5. Запорожан В.М. Оперативна ендоскопія в гінекологічній клініці // Лікування та діагностика. - 1998. - №1. - с.52-55
6. Каміньський В.В., Туренко Ю.О. Сучасні етіологічні фактори позаматкової вагітності // Буковинський медичний вісник. - 2003. - Т.7, №4. - с.176-178
7. Клинические лекции по акушерству и гинекологии // Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковской. - М.: Медицина, 2000.-379с.
8. Коэн, Закар Л, Джил У, Амер-А^блекЖ, Биби Ж, Альмог В, Левин И. // Метотрексат - процент успеха при прогрессирующей внематочной беременности: новая оценка / *Am J Obstet Gynecol* . 2014 19 марта. PII: S0002-9378 (14)
9. Краснополський В.И., Логутова Л С., Буянова С.Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. - Москва: «Миклош», 2006 г.
10. Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснополський В.И. Оперативная гинекология. - Издательство НГМД, 1999г.
11. Маркін СБ., Матвієнко О.О. Маркін С А Позаматкова вагітність. - Львів, 1999. - 106 с.
12. Нильссон УВ, Джонс Т.Г., Wilmann Т, Kaitu'u-Лино Т, Уайтхед С, Dimitriadis Е, Menkhorst Е, Saglam В, Гао У, Гринол С.А., Хорн АВ, Тонг С. Эффекты гефитинибом, рецептора ингибитора эпидермального фактора роста, на плацентарной / *ZObstet Gynecol* . 2013 октябрь; р 13
13. Отри АМ. Медикаментозное лечение внематочной беременности: есть ли что-то новое? // *Obstet Gynecol*. 2013 октябрь; 122 (4) :733-4. DOI: 10.1097
14. Рыбалка А.Н., Памфамиров Ю.К., Заболотнов В.А., Тимофеева Н.А., Сидоров Д.М.. Внематочная беременность: Пособие для врачей и студентов.- Симферополь, ИЦ КГБУ, 2008. - 104 с.
15. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Белоцерковская Л.Д. Внематочная беременность - М.: Медицина, 1998. -201 с.
16. Сяо С, Даан МН. Влияние метотрексата для лечения в внематочной беременности на состояние овариального резерва // *Fertil Steril*. 2014 Апрель; 101 (4):e23.
17. Тальвар Р, Сандип К, Naredi N, Дуггал Б.С., Хосе Т. / Системное использование метотрексата: эффективная альтернатива хирургии для лечения неразвивающейся внематочной беременности. // *Med J Вооруженные силы Индии* . 2013 Апрель; 69 (2) :130-3
18. Шань N, Донг D, Дэн Вт, Фу Ю. Необычные случаи внематочной беременности: ретроспективный анализ 65 случаев *J Obstet Gynaecol Res* . 2014 Jan; 40 (1) :147-54
19. Bacalini MG, Friso S, Olivieri F, Pirazzini C, Giuliani C, Capri M, Santoro A, Franceschi C, Garagnani P.. Present and future of anti-ageing epigenetic diets // *Mech Ageing Dev*. 2014 Jan 2. pii: S0047-6374
20. Baldvinsdottir Сортировка, Гудмундссон JA, Geirsson РТ. Заболеваемость и управление внематочной беременности в Исландии 2000-2009 // *Laeknabladid* . 2013.-12.-; 99 (12) :565-70.
21. Basati G, Razavi AE, Abdi S, Sarrafzadegan N. Association of plasma leptin, homocysteine and nitric oxide levels with the presence and instability of coronary artery disease // *Biomark Med*. 2014 Mar;8(3):405-12. doi: 10.2217/bmm.13.131.
22. Bhargava S, Tyagi SC. Nutriepigenetic regulation by folate-homocysteine-methionine axis: a review // *Mol Cell Biochem*. 2014 Feb;387(1-2):55-61. doi: 10.1007/s11010-013-1869-2. Epub 2013 Nov 10
23. Bottin P, Gnisci, Cravello L, Gamberre M, Агостини А./ Прогностическое значение ранней ХГЧ изменяется после метотрексата инъекций для внематочной беременности // *Gynecol Obstet Fertil* . 2014 Jan; 42 (1) :3-7. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2013.08.006
24. Ilhan N, Seckin D, Ilhan N, Ozbay Y. Abnormal asymmetric dimethylarginine/nitric oxide balance in patients with documented coronary artery disease: relation to renal function and homocysteine // *J Thromb Thrombolysis*. 2007 Jun;23(3):205-11
25. Ishii I. Related citations - Reconsideration of homocysteinemia // *Seikagaku*. 2013 Dec;85(12):1067-71.
26. Lippi G, Mattiuzzi C, Meschi T, Cervellini G, Borghi L / Homocysteine and migraine. A narrative review. *Clin Chim Acta*. 2014 Mar 5;433C:5-11
27. Narin F, Atabek ME, Karakukcu M, Narin N, Kurtoglu S, Gumus H, Coksevim B, Erez R. The association of plasma homocysteine levels with serum leptin and apolipoprotein B levels in childhood obesity *Ann Saudi Med*. 2005 May-Jun;25(3):209-14
28. Plasma total homocysteine levels in postmenopausal women with unstable coronary artery disease. // *Nielsen NE, Brattstrom L, Hultberg B, Landgren F, Swahn E./Atherosclerosis*. 2000 Aug;151(2):423-31
29. Sawayama Y, Tatsukawa M, Maeda S, Ohnishi H, Furusyo N, Hayashi J. Association of hyperhomocysteinemia and Chlamydia pneumoniae infection with carotid atherosclerosis and coronary artery disease in Japanese patients // *J Infect Chemother*. 2008 Jun;14(3):232-7. doi: 10.1007/s10156-008-0607-2. Epub 2008 Jun 24
30. Seremak-Mrozikiewicz A. Metafolin—alternative for folate deficiency supplementation in pregnant women // *Ginekol Pol*. 2013 Jul;84(7):641-6. Review. Polish
31. Skubisz MM, Chorn AW, Jons TV., Nilson UW, Dukan WC. Комбинация гефитиниб и метотрексат по сравнению с метотрексатом только для лечения внематочной беременности // *ZObstet Gynecol* . 2013 октябрь; 122 (4) :745-51. DOI: 10.1097

Отримано 05.03.14