

Ektopinis nėštumas: diagnostikos ir gydymo naujovių literatūros apžvalga

Gabrielė Žaliukaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Faculty of Medicine, Vilnius University

El. paštas: gabriele.zaliukaite@mfm.stud.vu.lt

Santrauka

Ektopinis (negimdinis) nėštumas – tai nėštumas, kai apvaisintas kiaušinėlis (blastocista) implantuojasi ne gimdos ertmės endometriume. Ektopinis nėštumas yra nėščiajai pavojinga komplikacija, sudaranti apie 2–3 % visų pastojusių moterų nėštumų. Negimdinis nėštumas dažniausiai pasireiškia stipriais pilvo apatinės dalies skausmo epizodais, kraujavimu iš makšties ir tokiais nespecifiniais simptomais kaip pykinimas ar vėmimas. Išskirtiniais atvejais ektopinio nėštumo sukelti simptomai gali būti nenuspėjami ir klaidinantys, todėl ankstyva ir tiksli ektopinio nėštumo diagnozė yra gyvybiškai svarbi nėščiosios sveikatai. Uždelstas diagnozės

nustatymas ir pavėluota gydymo pradžia gali lemti sunkias nėščiosios komplikacijas, įskaitant vidaus organų kraujavimą ar net mirtį. Ektopinio nėštumo patologija aktuali dėl didelio nėščiųjų sergamumo ir mirtingumo dažnio, todėl tikslus gydymo pasirinkimas yra svarbus siekiant išvengti komplikacijų ir išsaugoti moters sveikatą bei vaisingumą.

Darbo tikslas. Apžvelgti 2018–2023 metais publikuotus mokslinius straipsnius, aprašančius ektopinio nėštumo diagnostikos ir gydymo klinikinę praktiką ir naujoves.

Metodika. Atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga. Duomenys ir informacija buvo renkami remiantis 2018–2023 metais *PubMed*, *ScienceDirect*, *ClinicalKey* duomenų bazėse publikuotais mokslinės literatūros šaltiniais, kuriuose buvo analizuojama ektopinio nėštumo diagnostika ir gydymo metodai.

Reikšminiai žodžiai: negimdinis nėštumas, ektopinis nėštumas, nelokalizutas nėštumas, kiaušintakio intersticinė dalis, žmogaus chorioninis gonadotropinas, gydymo rekomendacijos, metotreksatas.

ĮVADAS

Negimdinis (ektopinis) nėštumas – patologija, kai apvaisinta kiaušialąstė (blastocista) implantuojasi už gimdos ertmės ribų. Nuo XX a. septintojo dešimtmečio ektopinio nėštumo dažnis išaugo nuo 0,5 % iki 2–3 % ir tapo pagrindine moterų mirties priežastimi pirmąjį nėštumo trečdali. Dažniausiai ektopinis nėštumas pagal savo lokalizaciją diagnozuojamas kiaušintakio ampulinėje dalyje ir apima 80 % visų ektopinio nėštumo lokalizacijų, o intersticinėje dalyje yra diagnozuojamas rečiausiai (2,4 %) [1, 2].

Galimos ir kitos negimdinio nėštumo lokalizacijos – gimdos kampe, gimdos kaklelyje, kiaušidėse, ankstesnėje cezario pjūvio rando vietoje ar pilvo ertmėje, tačiau jos yra retesnės lyginant su ektopiniu nėštumu intersticinėje kiaušintakio dalyje. Retais atvejais, esant negimdiniam nėštumui dvynių nėštumo metu, vienas embrionas gali implantuotis gimdoje, o kitas – negimdinėje srityje. Šis rečiau pasitaikantis fenomenas yra vadinamas heterotopiniu nėštumu ir yra dažnesnis toms moterims, kurioms taikomas nevaisingumo gydymas [1].

Negimdinis nėštumas tampa vis svarbesne problema Lietuvoje ir pasaulyje dėl didėjančio nėščiųjų amžiaus ir išaugusio dirbtinio apvaisinimo procedūrų skaičiaus. Šiame

straipsnyje yra apžvelgiama ektopinio nėštumo etiologija (priežastys), diagnostikos bei gydymo būdai.

Šiuolaikiniai ektopinio nėštumo diagnostikos standartai yra grindžiami transabdominaliniu (TAUG) ar transvaginaliniu (TVUG) ultragarsiniu tyrimu ir beta žmogaus chorioninio gonadotropino (β -hCG) kiekio matavimu. Tobulėjančios diagnostikos priemonės šiandien yra klinikinų tyrimų stadijos, tačiau jau yra atliekami eksperimentiniai tyrimai, kuriais siekiama nustatyti biologinius žymenis ir endometriumo biopsijos atlikimo technikas, kurios padėtų efektyviau ir greičiau diagnozuoti negimdinį nėštumą. Ektopinio nėštumo gydymo taktika yra pasirenkama atsižvelgiant į prognozes ir nėštumo lokalizaciją: gali būti taikomas konservatyvus gydymas medikamentais, pasirenkamos chirurginės nėštumo nutraukimo intervencijos arba laukimo taktika siekiant išsaugoti moters vaisingumą [1–3].

EPIDEMIOLOGIJA

Ektopinis nėštumas yra laikomas pagrindine moterų mirtingumo priežastimi pirmąjį nėštumo trečdali ir siekia 5–10 % visų su nėštumu susijusių mirčių. Negimdinis nėštumas yra pavojinga būklė nėščiajai ir dėl didelio paplitimo bei

reikšmingų padarinių moters sveikatai kelia susirūpinimą gydytojams specialistams akušeriams-ginekologams. Nors JAV ir Europoje tik 1–2 % nėštumų diagnozuojami kaip negimdiniai, yra skaičiuojama, kad ektozinis nėštumas sudaro net 75 % motinų mirčių pirmąjį nėštumo trečdalį ir 9–13 % visų su nėštumu susijusių mirčių, o tai yra svarbus rodiklis, lemiantis gydytojų specialistų specifinių žinių poreikį [3, 4].

Didėjantis heterotopinio nėštumo dažnis populiacijoje yra siejamas su išaugusiu pagalbinio apvaisinimo procedūrų skaičiumi. Remiantis duomenimis, 1 iš 100 atvejų, kai atliekamas pagalbinis apvaisinimas *in vitro* (vad. *in vitro* fertilizacija, IVF), ir 1 iš 7000 atvejų, kai taikomas vaisingumą atkuriantis gydymas (pvz. ovuliacijos indukcija), pasibaigia ektozinio nėštumu vienoje iš pirmiau minėtų lokalizacijų [5]. Ektozinio nėštumo dažnis atliekant IVF yra nuo 2,1 % iki 8,6 %, tačiau, lyginant su natūraliai pastojančiomis moterimis, ektozinio nėštumo rizika yra laikoma 2 % [6]. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, didėjantis cezario pjūvio operacijų skaičius (siekiantis 21 % visų pasaulyje vykstančių gimdymų) gali lemti didesnę riziką, kad vėlesnis nėštumas bus ektozinis [7].

Jungtinėje Karalystėje ektozinio nėštumo rodiklis yra santykinai didesnis lyginant su šiuo rodikliu Europoje ir JAV – maždaug 11 iš 1000 nėštumų yra ektoziniai (apie 1,1 %), o bendras rodiklis Europoje siekia 2 % bendros nėščiųjų populiacijos [8].

Nuo 1980 iki 2007 m. JAV dėl negimdinio nėštumo buvo skaičiuojama 876 moterų mirtys. Metinis motinų mirtingumo nuo negimdinio nėštumo rodiklis sumažėjo 57 %: nuo 1,15 mirčių 100 000 gyvų gimusiųjų 1980–1984 m. iki 0,50 mirčių 100 000 gyvų gimusiųjų 2003–2007 m. [3].

Juodaodėms moterims negimdinis nėštumas diagnozuojamas beveik 1,5 karto (95 %) dažniau nei baltaodėms [9, 10]. Afroamerikiečių mirtingumo rodiklis 2003–2007 m. buvo 6,8 karto didesnis nei baltaodžių ir 3,5 karto didesnis nei moterų, vyresnių nei 35 metų, palyginti su jaunesnėmis nei 25 metų [3, 9, 10].

Remiantis standartizuotu mirtingumo rodikliu (angl. *Age-Standardized Death Rate* – ASDR), per pastaruosius tris dešimtmečius mirtingumas nuo ektozinio nėštumo pasauliniu mastu sumažėjo nuo 0,22 iki 0,16 atvejo 100 000 gyventojų, o ligos našta (angl. *Disability-adjusted life years* – DALY) – 0,84 % per metus. Aukšto išsivystymo šalių (JAV ir Jungtinės Karalystės) duomenimis, mirtingumas ryškiai mažėja, tačiau mažo sociodemografinio indekso regionuose šis rodiklis išlieka aukštesnis, o ligos našta šiek tiek didėja, kas rodo nevienodą šalių regionų medicinos pažangą, skirtingas diagnostikos ir gydymo galimybes [11].

ETIOLOGIJA

Pagrindinė negimdinio nėštumo priežastis yra normalios kiaušintakių anatomijos nebuvimas ar sutrikimas dėl tam tikrų priežasčių, pavyzdžiui, buvusios infekcijos, operacijos, navikinio proceso ar įgimtos kiaušintakių anomalijos. Vis dėlto literatūroje pabrėžiama, kad bent pusė pacienčių, kurioms yra diagnozuojamas ektozinis nėštumas, neturi jokių nustatytų rizikos veiksnių [12]. Anatominę kliūtį

normaliai apvaisintai kiaušialąstei įsitvirtinti gali lemti ir vidinę kiaušintakio dalį dengiančio ciliarinio sluoksnio pažeidimas. Pagrindiniai negimdinio nėštumo rizikos veiksniai yra šie: vyresnis nėščiosios amžius (virš 35 metų), rūkymas, diagnozuota kiaušintakių patologija, nustatytas nevaisingumas, uždegiminė dubens liga, nėštumas naudojant intrauterinę kontraceptinę spiralę (angl. *intrauterine device* – IUD), anksčiau atlikta dubens ar kiaušintakių operacija, pagalbinis apvaisinimas *in vitro* ir kt. [13, 14]. Didžiausia ektozinio nėštumo rizika yra siejama su anksčiau diagnozuotu negimdinio nėštumu arba kiaušintakių operacija [12, 15].

Moterims, kurios naudoja intrauterinę kontraceptinę spiralę, ektozinio nėštumo rizika yra mažesnė nei toms, kurios jos nenaudoja. Tačiau šaltinių duomenys rodo, kad net 53 % nėštumų moterims, turinčioms intrauterinę spiralę, būna negimdiniai [16].

Nustatyta, kad ankstesnis negimdinis nėštumas padidina riziką kito nėštumo metu patirti negimdinį nėštumą 3–8 kartus dažniau, nei toms moterims, kurios anksčiau neturėjo ektozinio nėštumo [17]. Rizika yra susijusi su kiaušintakių sienelės vientisumo sutrikimu, o anksčiau atlikta salpingektomija yra tik dar vienas pakartotinio negimdinio nėštumo rizikos veiksnys [18].

Dubens uždegiminė liga (DUL), kurią sukelia lytiškai plintančios *Chlamydia trachomatis* ir *Neisseria gonorrhoeae* infekcijos, dėl uždegiminio proceso gali lemti kiaušintakių obstrukciją ir daugines dubens sąaugas, kas savo ruožtu didina ektozinio nėštumo riziką ar moters nevaisingumą [19].

Išskiriami specifiniai rizikos veiksniai, susiję su apvaisinimu *in vitro*: didesnis perkeliamų embrionų skaičius, šviežių embrionų perkėlimas ir skilimo stadijos (3 diena) [20]. Svarbu pabrėžti, kad negimdinio nėštumo tikimybė turėtų būti apsvarstoma bet kuriai nėščiajai, jeigu jai diagnozuojama amenorėja, yra nenormalus kraujavimas iš makšties ar apatinės pilvo dalies skausmas, kai normalaus nėštumo vystymasis dar nėra patvirtintas. Kraujavimas dėl negimdinio nėštumo yra laikomas pagrindine moterų mirtingumo priežastimi pirmąjį nėštumo trečdalį ir sudaro 4–10 % visų su nėštumu susijusių mirčių. Svarbu tai, kad kraujavimas iš makšties moterims, kurioms yra nustatomas negimdinis nėštumas, yra susijęs su deciduolinio endometriumo atsidalijimu, o tai jau rodo patologinį nėštumo vystymąsi ne pagal fiziologinę implantaciją [13, 21].

Moterys, kurioms diagnozuojamas negimdinis nėštumas, gali nurodyti tokių nespecifinių simptomų, kaip apatinės pilvo dalies skausmas, kuris kliniškai neretai primena apendicito ar šlapimo pūslės akmenligės sukiamą skausmą, taip pat kraujavimas iš makšties, kuris gali būti ankstyvo persileidimo ar pilvo traumos simptomai [13]. Ektozinis nėštumas gali pasižymėti skirtinga lokalizacija ir klinikinių simptomų įvairove, tačiau bendroje sergančiųjų populiacijoje apie 18 % nėščiųjų dėl šių simptomų kreipiasi į skubiosios pagalbos skyrius, kad būtų tiksliai diagnozuota patologija. Ektozinis nėštumas pagal savo lokalizaciją yra skirstomas į tipus (1 lentelė) [22]. Labiausiai paplitusiu yra laikomas kiaušintakių ektozinis nėštumas, kurio plyšimas gali lemti didelį sergamumą ir mirtingumą [5]. Atliktos retrospektyviosios studijos duomenimis, COVID-19 pandemijos laikotarpiu buvo nustatytas išaugęs negimdinio nėštumo plyšimo dažnis [23].

1 lentelė. Ektopinio nėštumo (EN) tipai ir apibrėžtys [22]
Table 1. Types and definitions of ectopic pregnancy (EP) [22]

Ektopinio nėštumo (EN) tipas	Apibrėžimas	Sergamumo dažnis, %	Charakteristika
Kiaušintakių EN	Gestacinis maišelis (GM) įsitvirtina kiaušintakyje	95	Paprastai pasireiškia stipriu apatinės pilvo dalies skausmu ir kraujavimu iš makšties. Pavojingiausia komplikacija – kiaušintakio plyšimas, kuris gali sukelti vidinį kraujavimą [19].
Intersticinis EN	GM įsitvirtina tarpinėje kiaušintakio dalyje ir perveria gimdos dugno miometriumą	2–4	Intersticinio ektopinio nėštumo atveju GM įsitvirtina Falopijaus vamzdžio (kiaušintakio) dalyje, kuri įsiterpia į gimdos miometriumą. Dėl didelės vaskuliarizacijos šios lokalizacijos EN gali lemti sunkų kraujavimą dėl kiaušintakio plyšimo. Interticinio EN diagnostika neretai būna komplikauta [19].
Cezario pjūvio rando EN	GM implantuojasi į apatinį gimdos segmentą priekinėje gimdos sienelėje, kurioje yra cezario pjūvio randas	<1	GM implantuojasi ankstesnio cezario pjūvio rando vietoje. Galimi gimdos plyšimai ir komplikacijos dėl nenormalaus placentos prisitvirtinimo [20].
Heterotopinis EN	Normalus intrauterinis nėštumas (angl. IUP) ir ektopinis nėštumas	1–3	Reta būklė, kurią diagnozuoti gali būti sudėtinga. Simptomatika labiausiai primena įprasto intrauterinio nėštumo vystymąsi [19].
Gimdos kaklelio EN	GM implantuojasi endocervikalinio kanalo gleivinėje	<1	Iki 70 % atvejų išsivysto, jei anksčiau buvo atlikta gimdos kaklelio dilatacija ar kiuretažas [21].
Kiaušidžių EN	GM implantacija kiaušidėse	<3	Apie 8 % atvejų yra susiję su gydymu intrauterine hormonine spirale [19].
Abdominalinis EN	GM implantacija pilvaplėvės ertmėje	~ 1	Nėštumas vystosi pilvo ertmėje. Tai rečiausiai pasitaikanti EN lokalizacija. Literatūroje aprašyta atvejų, kai šios lokalizacijos nėštumai buvo sėkmingi ir išnešioti naujagimiai gimė sveiki. Abdominalinis EN taip pat yra laikomas rizikingu ir žalingu motinos sveikatai [19].

Šaltinis: Mullany K, Minneci M, Monjaze R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond)* 2023 Jan-Dec;19:17455057231160349. doi: 10.1177/17455057231160349. PMID: 36999281; PMCID: PMC10071153.

DIAGNOSTIKA

Ektopinio nėštumo diagnostikos algoritmai, taikomi šiuolaikinėje medicinoje, remiasi beta žmogaus chorioninio gonadotropino (β -hCG) koncentracijos kraujo serume matavimu, transvaginaliniu (TVUG) ir transabdominaliniu (TAUG) ultragarsiniu tyrimu. Šaltinių duomenimis, TVUG yra laikomas tikslesniu ir jautresniu ankstyvojo ektopinio nėštumo tyrimu, palyginti su TAUG tyrimo rezultatais [24]. Be to, trimačio vaizdo TVUG kartu su spalviniu ultragarsiniu dopleriu padeda tiksliau diagnozuoti ektopinį nėštumą nei įprastas 3D ultragarsinis tyrimas [25].

Nėščiosioms, kurioms įtariamas ektopinis nėštumas, be išimties turėtų būti atliekamas TVUG. Kitais atvejais, pavyzdžiui, jei norima atlikti ultragarsinį tyrimą nestabilios hemodinamikos nėščiosioms, turinčioms vidinio kraujavimo požymių, ir (ar) įvertinti laisvo skysčio kiekį pilvo ertmėje, rekomenduojama rinktis TAUG tyrimą. Visoms reprodukcinio amžiaus moterims, kurioms yra nustatomas kraujavimas pilvo ertmėje, pirmiausiai reikėtų įtarti negimdinio nėštumo plyšimą iki tol, kol bus patikslinta galutinė diagnozė [26–28]. Skiriami šie negimdinio nėštumo ultragarsinės diagnostikos kriterijai [16, 29–31]:

1. Absolutus ir patvirtinantis diagnozę kriterijus:

- darinys gimdos priedų srityje, judantis atskirai nuo

kiaušidės ir jame matoma gemalinė pūslelė su trynio maišu ir (ar) embrionu su širdies veikla ar be jos.

2. Kiti kriterijai, leidžiantys įtarti negimdinį nėštumą, tačiau turi būti patikslinama, jei yra:

- darinys gimdos priedų srityje, judantis atskirai nuo kiaušidės ir jame matoma gemalinė pūslelė (angl. *Bagel sign*). Šio požymio teigiama prognozinė vertė yra lygi 80 %, kadangi ultragarsiniai radiniai gali būti sunkiai atskiriami nuo kitų darinų (pvz. paratubarinės cistos, geltonkūnio, kiaušintakio vandenės ar endometriomos);

- įvairaus dydžio, heterogeninės struktūros darinys gimdos priedų srityje, judantis atskirai nuo kiaušidės;

- nematomas nėštumas gimdoje (nėra gemalinės pūslelės su trynio maišu arba embrionu). Nėštumas gimdoje anksčiausiai gali būti diagnozuojamas apie penktą šeštą nėštumo savaitę, tačiau vien tik gemalinė pūslelė nėra pakankamas ultragarsinis kriterijus, patvirtintis nėštumą gimdoje. Kartais negimdinio nėštumo atveju skysčio/kraujo sankau pa gimdos ertmėje gali imituoti pūslelę (vadinamą pseudo-gemaline pūslele);

- laisvo skysčio dubens ar pilvo ertmėje.

Įvertinus TVUG tyrimo duomenis, leidžiančius įtarti ektopinį nėštumą pagal kriterijus, diagnozė galutinai patvirtinama tik įvertinus visus nėščiosios klinikinius simptomus ir

skundus, ultragarsinio tyrimo radinius gimdos ir jos priedų srityje bei kraujo serumo hCG rezultatus [16, 29, 30].

Placentos sincitiotrofoblastinių ląstelių gaminamas glikoproteininis hormonas hCG kraujo serume yra matuojamas siekiant nustatyti persileidimą ar vaisiaus vystymosi patologiją. Jei pacientei hCG išmatuojamas didesnis nei 2000 mIU/ml ir nėra jokių kitų intrauterinio nėštumo duomenų, labai didelė tikimybė, kad tai ektopinis nėštumas. Šis tyrimas yra atliekamas tik stabilios hemodinamikos pacientėms. Sėkmingas intrauterinis apvaisinimas yra lygus 99 %, kai hCG lygis per 48 val. padidėja 48 % pradinio lygmens (pradine koncentracija yra laikoma <1500 mIU/ml). Mažėjantis arba lėčiau augantis hormono koncentracijos lygmuo reiškia persileidimą arba ektopinį nėštumą, o 21 % ar didesnis hCG lygio sumažėjimas gali reikšti nesėkmingą intrauterinį nėštumą [12].

Pastaruoju metu yra nagrinėjami nauji eksperimentiniai žymenys, pavyzdžiui, inhibinas A, aktyvinai, nėštumui būdingas plazmos baltymas A (angl. PAPP-A), desintegrinas ir metaloproteinazė-12 (angl. ADAM-12), kraujagyslių endotelio augimo faktorius (angl. VEGF) bei kt. Nors klinikinėje praktikoje jie dar nėra plačiai taikomi, visgi tikimasi, kad ateityje šie žymenys padės tiksliau diagnozuoti ektopinį nėštumą. Nustatyta, kad aktyvinas AB turi tiesioginį ryšį su ektopinio nėštumo patologija [26]. ADAM-12 yra laikomas kontroversišku ektopinio nėštumo diagnostikos biologiniu žymeniu, kadangi, skirtingų tyrimų duomenimis, tiesioginis ryšys su ektopinio nėštumo buvimu ne visada buvo pagrįstas radus šį biologinį žymenį [27, 28]. Kito atlikto tyrimo duomenimis, išmatuojamas PAPP-A buvo reikšmingai sumažėjęs toms pacientėms, kurios turėjo ektopinį nėštumą. Aprašomas plazmos baltymo PAPP-A pritaikymas rodo, kad žymuo gali būti efektyviai naudojamas ektopiniam nėštumui diagnozuoti [32].

Ektopinio nėštumo atvejais dažniausiai nustatoma progesterono koncentracijos riba yra 10–30 ng/ml po ovuliacijos 28–49 dienas pacientėms, gydomoms kломifeno citratu. Progesterono kiekis nėra labai specifiškas ektopinio nėštumo ar persileidimo rodiklis ir gali klaidingai imituoti normalų nėštumą gimdos viduje, todėl nėštumo diagnostikai taip pat nėra plačiai naudojamas. Retrospektyviosios analizės duomenimis, tiriant visų kraujo kūnelių hematologinį mėginį nėščiosioms, kurioms buvo diagnozuotas kiaušintakių ektopinis nėštumas, baltųjų kraujo kūnelių (ypač monocitų) kiekis buvo išmatuojamas didesnis nei šios patologijos neturinčioms moterims [33]. Manoma, kad trombocitų pasiskirstymo plotis taip pat gali būti siejamas su ektopiniu nėštumu, tačiau tikslus vertinamas nepateikiamas ir toliau yra tyrinėjamos tendencijos [33, 34].

Svarbu pabrėžti, kad pirmiau minėtų biologinių žymenų ir juos naudojant atliktų klinikinių tyrimų literatūroje aprašoma nedaug, todėl siekiant praplėsti ektopinio nėštumo diagnostikos galimybes reikėtų atlikti daugiau papildomų tyrimų su kiekvienu žymeniu ir vertinti jų tiesiogines sąsajas su ektopinio nėštumo patologija.

GYDYMAS IR PREVENCIJA

Pasirenkant ektopinio nėštumo gydymo taktiką svarbu atsižvelgti į nėščiosios klinikinius simptomus ir negimdinio

nėštumo diagnozavimo laiką. Šiuolaikinėje medicinoje, priklausomai nuo ektopinio nėštumo tipo, gali būti gydoma konservatyviu būdu skiriant vaistus, atliekamos chirurginės intervencijos (laparoskopinė arba pilvo chirurgija) arba taikoma stebėjimo taktika (2 lentelė) [22].

Jeigu ektopinis nėštumas yra nustatomas ankstyvos stadijos ir nėra nestabilios hemodinamikos požymių (pvz. vidinio kraujavimo), dažniausiai pasirenkamas konservatyvus gydymas metotreksato (MTX) injekcijomis. Folio rūgšties antagonistas MTX blokuoja DNR sintezę ir ląstelių dauginimąsi. Kaip chemoterapinis vaistas, MTX efektyviai stabdo ląstelių proliferaciją ir yra vartojamas trofoblasto, choriono gaurelių ląstelių proliferacijos blokavimui gydant vėžį. Iš organizmo MTX yra šalinamas per inkstus ir per parą pašalinama apie 90 % paskirtos dozės. Ektopinio nėštumo gydymui dėl saugumo yra skiriamos vidutinės šio vaisto dozės (1 mg/kg kūno svorio arba 50 mg/m²) [34]. Vaisto sukeliama sisteminiai šalutiniai reiškiniai dažniausiai būna lengvi ir savaime praeinantys, pasireiškia tik po kelių MTX dozių. Dažniausi lengvi šalutiniai reiškiniai yra stomatitas, konjunktyvitas, retesni – gastritas ir enteritas. Tam tikrais atvejais gali pasireikšti labai retos šalutinės MTX sukeltos reakcijos: dermatitas, pneumonitas, alopecija, kepenų fermentų kiekio padidėjimas ar kaulų čiulpų slopinimas [16, 35].

Injekcinis gydymas MTX skiriamas ne visada, ypač jei žinoma absoliučių kontraindikacijų vartoti šį vaistą: nėštumas gimdoje, ūminis pilvas (nestabili hemodinamika ir įtariamas plyšęs kiaušintakis), laktacija, imunodeficitas būklė, diagnozuota vidutinė arba sunki anemija, leukopenija, trombocitopenija, ūminė plaučių liga, aktyvi opaligė, kliniškai reikšmingas kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumas, padidėjęs jautrumas MTX [16, 35].

Renkantis chirurginį gydymą taikomi tam tikri kriterijai [16, 35–39]:

- skubi operacija yra indikuojama, jei pacientės būklė nestabili, diagnozuojamas ūminis pilvas, ūminis vidinis kraujavimas arba įtariamas kiaušintakio plyšimas;
- anksčiau diagnozuota ginekologinė patologija, dėl kurios indikuojamas chirurginis ektopinio nėštumo gydymas;
- nėščioji turi gydymo MTX kontraindikacijų ir (ar) yra buvęs nesėkmingas gydymas MTX;
- heterotopinis nėštumas, kai vienas vaisius gimdoje vystosi normaliai;
- pacientė prieštarauja konservatyviam gydymui ir pageidauja operacijos.

Chirurginis gydymas yra skiriamas remiantis pirmiau aprašytais kriterijais, tačiau intervencijos atliekamos tik galutinai patvirtinus negimdinį nėštumą TVUG tyrimu. Jei gimdos priedų srityje negalima aiškiai vizualizuoti pakitimų, būdingų ektopiniam nėštumui, tikėtina, kad chirurginis gydymas taip pat gali būti nesėkmingas [38]. Esant nelokaluotam nėštumui ir nepakankamai didėjančiam hCG rodikliui, rodančiam negyvybingą nėštumą, kaip alternatyvią gydymo taktiką reikėtų apsvarstyti gimdos abrazijs galimybę [39].

Pirmo pasirinkimo chirurginis gydymas yra laparoskopinė operacija, kuri visada yra atliekama nestabilios hemodinamikos pacientėms, nustačius gyvybei pavojingą vidinį kraujavimą.

Konservatyvus operacinis gydymas (salpingotomija) pasirenkamas, kai reikia šalinti tik su nėštumu susijusius audinius išsaugant kiaušintakį. Rekomenduojama rinktis šį gydymo metodą tais atvejais, kai siekiama išsaugoti vaisingumą nepažeidžiant kito kiaušintakio. Intervencijos metu išlieka chorioninio audinio persistavimo, kiaušintakio plyšimo ar pakartotinės operacijos rizika. Po konservatyvios salpingotomijos būtina kas savaitę kartoti hCG koncentracijos kraujyje tyrimą tol, kol bus pasiekiamas normos rodiklis [16, 29, 36, 39].

Radikalus chirurginis gydymo būdas (salpingektomija) atliekamas tais atvejais, kai numatoma visiškai pašalinti kiaušintakį ir nėra tikslo išsaugoti vaisingumą (nenorinčioms pastoti ateityje arba vyresnio amžiaus pacientėms). Kiaušintakį

rekomenduojama šalinti radikaliai, jei diagnozuojamas negimdinis nėštumas jame arba jei kiaušintakis yra plyšęs ir (ar) negalima stabdyti vidinio kraujavimo. Atlikus kiaušintakio rezekciją, chorioninio audinio persistavimo rizikos beveik nelieta, tad šis gydymas yra alternatyvus ir toms moterims, kurioms MTX yra kontraindikuojamas. Jei po radiklios kiaušintakio šalinimo operacijos patvirtinama kiaušintakio ektopinio nėštumo diagnozė, papildomai stebėti hCG nereikia [17].

Laparotomija yra radikalesnis gydymo būdas, jei laparoskopija yra nepakankama arba techniškai nesaugi (įtariant sąaugas pilvo ertmėje) [16, 29, 36, 39]. Gydymo taktikos ir chirurginės intervencijos pasirinkimas priklausomai nuo ektopinio nėštumo tipo yra apibendrintas 2 lentelėje [19].

2 lentelė. Negimdinio nėštumo gydymo taktikos pasirinkimo apibendrinimas [22]

Table 2. Summary of the choice of treatment tactics for ectopic pregnancy [22]

Ektopinio nėštumo (EN) tipas	Gydymo taktikos pasirinkimas	Chirurginė intervencija
Kiaušintakių EN	Metotreksatas (MTX) skiriamas į raumenis, jei: – pacientės hemodinamika yra stabili ir – nėra kiaušintakio plyšimo požymių.	Rekomenduojama esant: – nestabiliai pacientės hemodinamikai. Svarstoma dėl: – galimybės stabilios hemodinamikos pacientėms, neturinčioms kiaušintakio plyšimo požymių, atlikti minimaliai invazyvią laparoskopinę operaciją.
Intersticinis EN	MTX švirkščiamas į raumenis, jei: – pacientės hemodinamika yra stabili.	Histerektomija atliekama, jei: – nėra poreikio išsaugoti vaisingumą; – pacientėms diagnozuojamas gyvybiškai pavojingas kraujavimas.
Cezario pjūvio rando EN	– Vien tik sisteminis MTX skyrimas nerekomenduojamas; – Intražestacinis MTX pasirinkimas galimas kaip vienas iš gydymo būdų.	Pirmo pasirinkimo gydymas: – chirurginė rezekcija transvaginaliniu arba laparoskopiniu būdu. Antro pasirinkimo gydymas: – vakuuminė aspiracija, kontroliuojama ultragarsu; – histerektomija (nėra poreikio išsaugoti vaisingumą). Vengtinas chirurginis kiuretažas dėl gimdos plyšimo rizikos.
Heterotopinis EN	Švirkšti MTX į raumenis kontraindikuojama, jei yra kitas intrauterinis normaliai besivystantis nėštumas.	Rekomendacijos atlikti šias intervencijas pagal indikacijas: – salpingektomiją / salpingostomiją; – kontroliuojant ultragarsu atliekamą abliaciją; – ektopinio nėštumo pašalinimą laparoskopiniu būdu. Pabrėžtina, kad esant heterotopiniam nėštumui chirurginės intervencijos gali pabloginti nėštumo baigtį.
Gimdos kaklelio EN	MTX gali būti skiriamas šiais būdais: – sisteminiu būdu švirkščiant į raumenis; – sušvirkščiant vaistą į amniono ertmę. Gali būti pasirenkama: – papildomai skirti intraamnioninę kalio chlorido dozę, siekiant padidinti persileidimo efektyvumą.	Metodai, skirti vaisingumui išsaugoti, išvengiant nepageidaujamo kraujavimo: – A. <i>uterina</i> (gimdos arterijos) embolizacija; – balioninė tamponada; – endocervikalinis kiuretažas.
Kiaušidės EN	– Svarstomas gydymas MTX ir (ar) operacinė intervencija.	Rekomenduojamas chirurginis kiaušidžių ektopinio nėštumo gydymas atliekant pleištinę kiaušidės rezekciją ir kiaušidės audinio siuvimą.
Abdominalinis EN	– Vengtinas gydymas MTX.	Rekomenduojama rinktis operacinį gydymą atliekant laparoskopiją arba laparotomiją.

Šaltinis: Mullany K, Minneci M, Monjazez R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond)* 2023 Jan-Dec;19:17455057231160349. doi: 10.1177/17455057231160349. PMID: 36999281; PMCID: PMC10071153.

APIBENDRINIMAS

Dabartinis ektopinio nėštumo diagnostikos standartas remiasi transvaginaliniu ir transabdominaliniu ultragarsiniais

tyrimais bei žmogaus chorioninio gonadotropino koncentracijos kraujo serume matavimu nėščiosioms. Esant komplikuotiems ultragarsinių tyrimų rezultatams ir sunkiai

diferencijuojamiems klinikiniais simptomams, rekomenduojama stebėti kraujo serumo hCG lygį. Analizuoti biologiniai žymenys (PAPP-A, aktyvinas AB ir kt.) gali būti naudingi ektočinio nėštumo diagnostikai, tačiau kol kas nėra patvirtinti ir specialistų klinikinėje praktikoje įprastai nenaudojami, kadangi šiuo metu daugiacentrių tyrimų atlikta per mažai. Ektočinio nėštumo gydymo strategijos apima laparoskopinę chirurgiją arba konservatyvų gydymą metotreksato injekcijomis, atsižvelgiant į ektočinio nėštumo tipą ir bendrą pacientės būklę. Svarbu pabrėžti, kad ankstyva diagnostika ir tinkamas medicininės intervencijos pasirinkimas įtarus ektočinį nėštumą gali gerokai sumažinti su šiuo nėštumu susijusių komplikacijų dažnį ir pagerinti nėščiųjų išgyvenamumo galimybes.

Gauta: 2024 01 12 **Priimta spaudai:** 2024 05 17

Summary

ECTOPIC PREGNANCY: A REVIEW OF THE LITERATURE ON INNOVATIONS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Gabrielė Žaliukaitė

Ectopic pregnancy is a condition in which a fertilized egg (blastocyst) implants outside the endometrium of the uterine cavity. Ectopic pregnancy is a dangerous complication for pregnant women, accounting for approximately 2–3% of all pregnancies. Ectopic pregnancy most commonly manifests as episodes of severe lower abdominal pain, vaginal bleeding, and non-specific symptoms such as nausea or vomiting. In rare cases, the symptoms caused by ectopic pregnancy can be unpredictable and misleading, making early and accurate diagnosis of ectopic pregnancy vital for the health of the pregnant woman. Delayed diagnosis and late initiation of treatment can lead to severe complications for the pregnant woman, including internal organ bleeding or even death. The pathology of ectopic pregnancy is significant due to the high morbidity and mortality rates among pregnant women, making accurate treatment choices crucial to prevent complications and preserve the woman's health and fertility.

Objective. To review clinical practice and innovations in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in scientific articles published between 2018 and 2023.

Methodology. A systematic review of the scientific literature was conducted. Data and information were collected based on scientific literature published in 2018–2023 in PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey databases on the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy.

Keywords: ectopic pregnancy, ectopic pregnancy, non-localised pregnancy, fallopian tube interstitium, human chorionic gonadotropin, treatment recommendations, methotrexate.

LITERATŪRA

1. Mummert T, Gnugnoli DM. Ectopic pregnancy. 2020 Nov 20. In: Stat-Pearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; 2021 Jan-PMID: 30969682.
2. Alvarez-Goris MP, Martinez M, Zavala-Garcia A. Early Diagnosis of Interstitial Pregnancy Associated to Assisted Reproductive Techniques Case Report. *Reprod Immunol Open Acc* 2017; 2: 31. doi: 10.21767/2476-1974.100031
3. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 837–43.
4. Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin Evid* 2012 Feb 10; 2012: 1406. PMID: 22321966; PMCID: PMC3285146.
5. Houser M, Kandalaft N, Khatri NJ. Ectopic pregnancy: a resident's guide to imaging findings and diagnostic pitfalls. *Emerg Radiol* 2022; 29(1): 161–72. doi: 10.1007/s10140-021-01974-7. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34618256.
6. Cheng LY, Lin PY, Huang FJ, Kung FT, Chiang HJ, Lin YJ, et al. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: a single-center experience during 15 years. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54(5): 541–5. doi: 10.1016/j.tjog.2015.08.004. PMID: 26522107.
7. WHO. Caesarean section rates continue to rise, amid growing inequalities in access, <https://www.who.int/news/item/16-06-2021-caesarean-section-rates-continue-to-rise-amid-growing-inequalities-in-access> (2021, accessed 3 December 2022).
8. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2018 Dec; 110(7): 1328–37. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.022. PMID: 30503132; PMCID: PMC6309991.
9. Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004–2008. *Fertil Steril* 2014 Dec; 102(6): 1671–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.031. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25439806; PMCID: PMC4255335.
10. Bernstein J. Ectopic pregnancy: a nursing approach to excess risk among minority women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1995 Nov-Dec; 24(9): 803–10. doi: 10.1111/j.1552-6909.1995.tb02564.x. PMID: 8583270.
11. Zhang S, Liu J, Yang L, Li H, Tang J, Hong L. Global burden and trends of ectopic pregnancy: An observational trend study from 1990 to 2019. *PLoS ONE* 2023; 18(10): e0291316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291316>.
12. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005 Oct 11; 173(8): 905–12. doi: 10.1503/cmaj.050222. PMID: 16217116; PMCID: PMC1247706.
13. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2020 May 15; 101(10): 599–606. PMID: 32412215.

14. Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG* 2016; 123: e15–e55.
15. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003 Feb 1; 157(3): 185–94. doi: 10.1093/aje/kwf190. PMID: 12543617.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG practice bulletin No. 193: tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2018; 131: e91–e103. doi: 10.1097/AOG.0000000000002560. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2019 May;133(5):1059. PMID: 29470343.
17. Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015 Aug 22; 15: 187. doi: 10.1186/s12884-015-0613-1. PMID: 26296545; PMCID: PMC4546260.
18. Zhang D, Shi W, Li C, Yuan JJ, Xia W, Xue RH, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG* 2016 Sep; 123 Suppl 3: 82–9. doi: 10.1111/1471-0528.14011. PMID: 27627605.
19. Jennings LK, Krywko DM. Pelvic Inflammatory Disease. [Updated 2023 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499959/>.
20. Brady PC. New evidence to guide ectopic pregnancy diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72(10): 618–25. doi: 10.1097/OGX.0000000000000492. PMID: 29059454.
21. Barash JH, Buchanan EM, Hillson C. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician.* 2014 Jul 1; 90(1): 34–40. PMID: 25077500.
22. Mullany K, Minneci M, Monjazebe R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond)* 2023 Jan-Dec; 19: 17455057231160349. doi: 10.1177/17455057231160349. PMID: 36999281; PMCID: PMC1007115.
23. Dvash S, Cuckle H, Smorgick N, Vaknin Z, Padoa A, Maymon R. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 259: 95–9.
24. Mathlouthi N, Slimani O, Ferchichi A, Ben Temime R, Makhoulouf T, Attia L, et al. Traitement médical de la grossesse extra-utérine [Medical treatment of ectopic pregnancy]. *Tunis Med* 2013 Jul; 91(7): 435–9. French. PMID: 24008873.
25. Shi L, Huang L, Liu L, Yang X, Yao D, Chen D, et al. Diagnostic value of transvaginal three-dimensional ultrasound combined with color Doppler ultrasound for early cesarean scar pregnancy. *Ann Palliat Med* 2021 Oct; 10(10): 10486–94. doi: 10.21037/apm-21-2208. PMID: 34763495.
26. Refaat B, Bahathiq AO. The performances of serum activins and follistatin in the diagnosis of ectopic pregnancy: A prospective case-control study. *Clin Chim Acta* 2020; 500: 69–74. doi: 10.1016/j.cca.2019.09.019. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31647905.
27. Rausch ME, Beer L, Sammel MD, Takacs P, Chung K, Shaunik A, et al. A disintegrin and metalloprotease protein-12 as a novel marker for the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2011 Mar 15; 95(4): 1373–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.040. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21277576; PMCID: PMC3072600.
28. Horne AW, Brown JK, Tong S, Kaitu'u-Lino T. Evaluation of ADAM-12 as a diagnostic biomarker of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *PLoS One* 2012; 7(8): e41442. doi: 10.1371/journal.pone.0041442. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22927907; PMCID: PMC3424157.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline. 17 April, 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng126
30. Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis. Available at: www.uptodate.com. Last updated: Feb 12, 2020.
31. Morin L, Van den Hof MC. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. Ultrasound evaluation of first trimester pregnancy complications. Number 161, June 2005. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93(1): 77–81. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.02.001. PMID: 16724399.
32. Zhang X, Wang C. Predictive value of PAPP-A for ectopic pregnancy and analysis of related factors. *Exp Ther. Med.* 2021; 22(2): 801. doi: 10.3892/etm.2021.10233. PMID: 34093757; PMCID: PMC8170667.
33. Eskicioglu F, Özdemir AT, Turan GA, Gür EB, Kasap E, Genç M. The efficacy of complete blood count parameters in the diagnosis of tubal ectopic pregnancy. *Ginekolo Pol* 2014 Nov; 85(11): 823–7. doi: 10.17772/gp/1907. PMID: 25675798.
34. Eskicioglu F, Turan GA, Gur EB. The efficacy of platelet activation indicators for the diagnosis of tubal ectopic pregnancy. *Pak J Med Sci* 2015; 31(3): 745.
35. Ectopic pregnancy: Methotrexate therapy. Available at: www.uptodate.com. Last updated: Jan 23, 2020.
36. Pundir J, Coomarasamy A. Gynaecology: Evidence-Based Algorithms. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. <https://doi.org/10.1017/CBO9781316156513>.
37. Queensland Clinical Guidelines. Early pregnancy loss. May 2018. Available from: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0033/139947/g-epl.pdf
38. Ectopic pregnancy: Choosing a treatment. Available at: www.uptodate.com. Last updated: Jun 13, 2019.
39. Ectopic pregnancy: Surgical treatment. Available at: www.uptodate.com. Last updated: Jan 23, 2020.